

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Anafilaxia en urgencias: incidencia, diagnóstico y manejo clínico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alberto Álvarez-Perea

Directores

María Luisa Baeza Ochoa de Ocáriz

José Manuel Zubeldia Ortuño

Rafael Enríquez de Salamanca Lorente

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

ANAFILAXIA EN URGENCIAS: INCIDENCIA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO CLÍNICO



ALBERTO ALVAREZ-PEREA 2015

DIRECTORES: MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ, JOSÉ MANUEL
ZUBELDIA ORTUÑO, RAFAEL ENRÍQUEZ DE SALAMANCA LORENTE



**UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE DE
MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina

Anafilaxia en Urgencias: Incidencia, Diagnóstico y Manejo Clínico

Alberto Alvarez-Perea

Memoria para optar al grado de doctor.
Bajo la dirección de los doctores:

María Luisa Baeza Ochoa de Ocáriz
José Manuel Zubeldia Ortuño
Rafael Enríquez de Salamanca Lorente

Madrid, 2015

ANAFILAXIA EN URGENCIAS: INCIDENCIA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO CLÍNICO.

Memoria para optar al grado de doctor presentada por Alberto Alvarez-Perea.

Bajo la dirección de María Luisa Baeza Ochoa de Ocáriz, José Manuel Zubeldia Ortuño, Rafael Enríquez de Salamanca Lorente.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Más información en https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es_ES

Diseño de la cubierta y los interiores: José Antonio Lambiris y Alberto Alvarez-Perea.
Ilustración de la contraportada: Bryan Jones (<http://www.bryanmjones.com>)

ISBN: 978-84-608-2418-3

Dña. María Luisa Baeza Ochoa de Ocáriz, D. José Manuel Zubeldia Ortuño y D. Rafael Enríquez de Salamanca Lorente

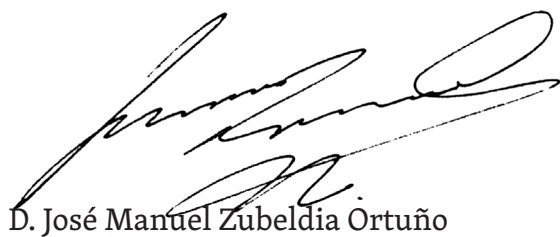
CERTIFICAN:

Que el presente trabajo de investigación titulado **Anafilaxia en Urgencias: incidencia, diagnóstico y manejo clínico**, ha sido realizado bajo su dirección por el Licenciado en Medicina D. Alberto Alvarez-Perea, y reúne todos los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que así conste a todos los efectos, se extiende la presente certificación en Madrid, a 21 de septiembre de 2015.



Dña. María Luisa Baeza Ochoa de Ocáriz



D. José Manuel Zubeldia Ortuño



D. Rafael Enríquez de Salamanca Lorente

A mis mujeres

“Tout ce qui est dans la limite du possible doit être et sera accompli.”

Jules Gabriel Verne, “La Maison à Vapeur”, 1880

“Es un viejo sueño mío, Capitán... ¡Una máquina que permitiría al hombre subir hasta las nubes y viajar tan deprisa como quisiera el viento!”

Víctor Mora Pujadas, “¡Huracán!”, 1956

“A person should set his goals as early as he can and devote all his energy and talent to getting there. With enough effort, he may achieve it. Or he may find something that is even more rewarding. But in the end, no matter what the outcome, he will know he has been alive.”

Walter Elias Disney, 1966

“When I was a child, ladies and gentlemen, I was a dreamer. I read comic books, and I was the hero of the comic book. I saw movies, and I was the hero in the movie. So every dream I ever dreamed, has come true a hundred times...”

Elvis Aron Presley, 1971

AGRADECIMIENTOS

La defensa de esta tesis doctoral supone la culminación de uno de los trabajos más ambiciosos a los que me he enfrentado. Mi vida ha cambiado radicalmente en los algo más de 6 años que han transcurrido desde que comenzásemos a planificar este estudio. He pasado de ser un estudiante de Medicina, perdido entre libros y divagaciones filosóficas, a ser un médico especialista, que sigue perdido entre libros y divagaciones filosóficas, pero también entre hipotecas, aniversarios, pañales, papillas, colegios y guarderías. De alguna forma, esta tesis doctoral es la metáfora de la vida que dejé atrás para dar paso a la que estoy viviendo ahora.

Nada de esto hubiera sido posible sin la ayuda, los ánimos, los consejos y otras muestras de cariño y apoyo de muchas personas. En estas líneas, en las que la memoria a buen seguro me jugará más de una mala pasada, pretendo rendir homenaje a todas ellas.

A María Luisa Baeza, mi directora, tutora y maestra. Fuiste y sigues siendo la mejor guía que cualquier residente podría desear para adentrarse en el mundo de la Alergología. Muchas gracias por tener siempre una palabra amable, incluso en los momentos más complicados, por ver más allá de las posibilidades evidentes y conseguir sacar lo mejor de cada uno. Esta tesis doctoral es, sin lugar a dudas, más tuya que mía.

A José Manuel Zubeldia, mi jefe. Muchas gracias por creer en mí y por tu confianza desde el primer día. Y, sobre todo, gracias por ser un ejemplo de la diferencia entre jefatura y liderazgo.

Al profesor Rafael Enríquez de Salamanca, por su orientación y su valioso punto de vista, que han facilitado enormemente la realización de esta tesis.

A mis compañeros, durante la residencia y tras ella, que han participado en las recogidas de datos con entusiasmo, saber hacer y generosidad. Marga, la mejor cómplice de residencia. Bea y Gaby, mis primeras residentes, a las que siempre guardaré en mi corazón. Patricia, Guadalupe, Diana, Blanca, Cristina, Ana y Miguel, trabajadores incansables sin los que nunca podría haberse llevado a cabo este trabajo. Muchas gracias.

Decía un profesor de aquella cosa que llamábamos B.U.P. que, incluso trabajar en algo que te gusta, puede ser odioso. Yo he tenido la suerte, no sólo de ejercer la profesión de mis sueños, sino de especializarme en una disciplina apasionante, como es la Alergología y de trabajar rodeado de un equipo maravilloso en lo profesional y, sobre todo, en lo personal. El Servicio de Alergología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón ha sido y es mi familia lejos de la familia. Gracias muy especialmente a mis chicas del Infantil, Vicky, Sonsoles y Lydia. Gracias también a Alicia, Pilar, Manolo y Roberto. Y no quiero olvidar a las que se fueron y han dejado una huella imborrable: Elena, Teresa, Maribel y a mi primera jefa, María. A Cristina, Jonathan y a todos los residentes del Servicio. Gracias por estar ahí.

A los profesionales de los servicios de Urgencias, Pediatría y Admisión, que han desempeñado el excelente trabajo que aquí nos limitamos a desentrañar.

A los coordinadores de Alergológica 2014, por su generosidad.

A Lambiris, un amigo incondicional. Muchas gracias por estar ahí siempre que te necesito y por ayudarme en todos mis empeños, por absurdos que te puedan parecer. Tu colaboración en la realización de esta tesis, como en todo, ha sido fundamental.

A mis padres, María Jesús y Rafael. Sois los mejores padres que mis hermanas y yo podríamos desear. Os debo todo lo que soy, me habéis ofrecido siempre lo mejor que ha estado en vuestras manos. Habéis sido y sois, día a día, un ejemplo de amor, de desprendimiento, de superación y de muchas cosas más. Es tan complicado resumir en un párrafo todo lo que os agradezco, que baste decir que os doy las gracias por todo. Estoy seguro de que, en vuestra generosidad, sabréis ver suficiente.

A mis hermanas. Yasmina, mi primera amiga, la que me arrebató el trono y me regaló lo mejor que tenía, su compañía, y a quien debo el placer de ser tío de Noah y Rafael. Y a María Jesús. A pesar de los pesares.

A ti, Abuelo, siempre a ti. Dondequiera que estés. Porque tú eres el que me inspiras a levantarme cada vez que caigo, quien me acuna hasta dormir todas las noches y quien me despierta con un beso cada mañana.

A mi abuela Catana. Es el primer mérito académico que no puedo celebrar contigo. Lo haremos algún día.

A María y Carolina, mis dos soles. Gracias por abrirme la puerta a esa dimensión que es la paternidad y que no sospechaba que existía. Gracias por vuestras sonrisas y vuestros llantos. Gracias por vuestros besos y vuestros abrazos. Gracias por la ternura que habéis traído a mi vida. Os quiero en ella. Os necesito en ella.

A Elena, mi amiga, mi compañera de camino, mi esposa. Muchas gracias por tu amor, tu generosidad, tu apoyo y por desear que recorramos este camino juntos. Por mucho que lo intento, no se me ocurre nadie mejor para hacerlo. Te quiero.

A mis pacientes, porque sin ellos nada de esto tendría sentido.

Y a ti, que te has escurrido entre los dedos de mi, cada vez menos fiable, memoria. A ti también. Muchas gracias.

ÍNDICE

Índice de figuras	xxxix
Índice de tablas	xxxiii
Abreviaturas	xxxvii
Resumen	xli
Summary	xlix
1. Introducción	59
1.1 Antecedentes históricos.	61
1.2 Definición	63
1.3 Epidemiología.	63
1.3.1 Incidencia y prevalencia de la anafilaxia	63
1.3.2 Factores de riesgo de la anafilaxia	66
1.3.3 La anafilaxia en los servicios de urgencias	68
1.4 Fisiopatología	69
1.4.1 Anafilaxia inmunológica.	69
1.4.1.1 Anafilaxia mediada por IgE	69
1.4.1.2 Anafilaxia inmunológica no mediada por IgE	70
1.4.2 Anafilaxia no inmunológica	71
1.5 Agentes causales de la anafilaxia	71
1.6 Diagnóstico	72
1.6.1 Diagnóstico clínico	72
1.6.2 Clasificación de la gravedad de la anafilaxia	74
1.6.3 Diagnóstico de laboratorio.	74
1.6.3.1 Triptasa	75
1.6.3.2 Histamina y sus metabolitos	77
1.6.3.3 Otros mediadores preformados.	77
1.6.3.4 Mediadores neoformados derivados de lípidos	78
1.6.3.5 Mediadores neoformados de secreción lenta.	79
1.7 Diagnóstico diferencial	79
1.7.1 Enfermedades con afectación mucocutánea	80
1.7.2 Enfermedades con afectación respiratoria	81
1.7.3 Enfermedades con afectación cardiovascular	81
1.7.4 Otras enfermedades.	82
1.8 Tratamiento	84

1.8.1	Medidas generales	84
1.8.2	Tratamiento farmacológico	85
1.8.2.1	Adrenalina	85
1.8.2.2	Otros fármacos de uso frecuente en la anafilaxia	87
1.8.3	Tratamiento etiológico de la anafilaxia	89
2.	Justificación, hipótesis y objetivos	93
2.1	Justificación del estudio.	95
2.2	Hipótesis.	97
2.3	Objetivos.	97
3.	Métodos	99
3.1	Diseño	101
3.2	Pacientes.	101
3.3	Recogida de datos	102
3.4	Protocolo de estudio de anafilaxia en la consulta de Alergia	104
3.5	Evaluación de la gravedad	106
3.6	Análisis estadístico.	107
3.7	Aspectos éticos	108
4.	Resultados	109
4.1	La anafilaxia en el servicio de urgencias.	111
4.1.1	Incidencia de la anafilaxia en los servicios de urgencias.	111
4.1.2	Datos demográficos de la población	112
4.1.3	Presentación clínica de la anafilaxia.	114
4.1.3.1	Signos y síntomas de la anafilaxia	114
4.1.3.2	Gravedad de la anafilaxia	115
4.1.4	Diagnóstico de la anafilaxia en el servicio de urgencias	116
4.1.5	Causas de la anafilaxia en el servicio de urgencias	118
4.1.6	Tratamiento de la anafilaxia.	120
4.1.6.1	Fármacos usados para el tratamiento de la anafilaxia en urgencias.	120
4.1.6.2	Administración de la adrenalina	121
4.1.6.3	Tratamiento prescrito al alta médica	122
4.1.7	Derivación a atención especializada	123
4.2	Estudio en el servicio de alergología	124
4.2.1	Descripción de los pacientes estudiados en el servicio de alergología.	124
4.2.2	Métodos diagnósticos.	126

4.2.3	Las causas de la anafilaxia	129
4.2.3.1	Adultos	129
4.2.3.2	Niños	132
4.2.4	Prescripción de adrenalina autoinyectable en la consulta de alergia . .	135
5.	Discusión	137
5.1	Incidencia de la anafilaxia en Urgencias.	139
5.2	Presentación clínica de la anafilaxia en niños y adultos	142
5.3	Diagnóstico de la anafilaxia	144
5.4	Etiología de la anafilaxia	147
5.5	Tratamiento.	152
5.6	Limitaciones del estudio	155
6.	Conclusiones	159
7.	Bibliografía	163
8.	Apéndices	177
8.1	Protocolos de Urgencias.	179
8.2	Formularios de recogida de datos	185
8.3	Consentimientos informados	193
8.4	Producción científica	201

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Fotografías de Charles Richet (1850-1935) y Paul Portier (1866-1962)..	61
Figura 2	Diagrama simplificado que muestra los eventos clave de la respuesta alérgica. Adaptado de Sabban ¹⁹¹	70
Figura 3	Representación esquemática de las formas de presentación clínica de la anafilaxia.	73
Figura 4	Variación de los niveles séricos de histamina y triptasa en la anafilaxia ⁹⁴ . . .	76
Figura 5	Algoritmo de actuación general en la anafilaxia ¹³³	84
Figura 6	Niveles plasmáticos de adrenalina, según la vía de administración Adaptado de Simons ¹⁹³	86
Figura 7	Representación esquemática del mecanismo de acción del anticuerpo monoclonal omalizumab. Adaptado de Sabban ¹⁹¹	91
Figura 8	Algoritmo del estudio	111
Figura 9	Presentación de casos de anafilaxia, según la edad. Los valores de los pacientes pediátricos representan la media de los dos años.	112
Figura 10	Distribución por grupos de edad de los pacientes con anafilaxia	113
Figura 11	Grupos farmacológicos empleados en el tratamiento de los pacientes con anafilaxia.	120
Figura 12	Vía de administración de la adrenalina según las características de los pacientes adultos.	121
Figura 13	Grupos farmacológicos prescritos a los pacientes con anafilaxia	123
Figura 14	Características de los pacientes adultos derivados al Servicio de Alergología. . .	124
Figura 15	Pruebas realizadas a los pacientes con anafilaxia durante el estudio alergológico	126
Figura 16	Valores de triptasa sérica basal, según gravedad, en el subgrupo de pacientes adultos a los que se les realizó dicha determinación durante su estudio alergológico	127
Figura 17	Valores de triptasa sérica basal en el subgrupo de pacientes pediátricos a los que se les realizó dicha determinación durante su estudio alergológico. . . .	128
Figura 18	Frecuencia de los principales desencadenantes de anafilaxia en niños, distribuidos por edad.	133
Figura 19	Correlación entre el desencadenante de la anafilaxia, según se reflejó en el diagnóstico de sospecha en la Sección de Urgencias de Pediatría y el diagnóstico final alcanzado tras el estudio alergológico	134

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I	Estudios epidemiológicos de prevalencia de la anafilaxia..	65
Tabla II	Estudios epidemiológicos de incidencia poblacional de la anafilaxia.. . . .	66
Tabla III	Estudios epidemiológicos de anafilaxia en urgencias.	67
Tabla IV	Causas de anafilaxia en España, según la guía GALAXIA ⁷	71
Tabla V	Criterios clínicos para el diagnóstico de la anafilaxia ⁶	72
Tabla VI	Principales mediadores en la anafilaxia ¹⁰⁵	75
Tabla VII	Diagnóstico diferencial de la anafilaxia. Adaptado de la guía GALAXIA ⁷ . .	80
Tabla VIII	Cadenas alfabéticas utilizadas para el cribaje de las historias clínicas de la Sección de Urgencias de Pediatría del Hospital General Universitario Gregorio Marañón ³⁵	103
Tabla IX	Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad, según la gravedad. Adaptado de Brown y cols. ⁹²	107
Tabla X	Escala de Altman para la interpretación del índice κ^{190}	108
Tabla XI	Características de los pacientes estudiados.	113
Tabla XII	Manifestaciones clínicas de los pacientes con anafilaxia.	114
Tabla XIII	Signos que definieron los casos con gravedad y choque anafiláctico.	115
Tabla XIV	Términos utilizados para el diagnóstico de anafilaxia.. . . .	116
Tabla XV	Desencadenantes de la anafilaxia sospechados por los pacientes adultos y por el médico de urgencias en el informe.	118
Tabla XVI	Desencadenantes de la anafilaxia sospechados por los pacientes en edad pediátrica o sus familiares y por el médico de urgencias en el informe. . .	119
Tabla XVII	Factores predictores para el tratamiento con adrenalina en Urgencias. . .	122
Tabla XVIII	Características demográficas y clínicas de la población adulta que acudió al Servicio de Urgencias por anafilaxia y del grupo que posteriormente fue valorado en el Servicio de Alergología.	125
Tabla XIX	Características demográficas y clínicas de la población pediátrica que acudió a la Sección de Urgencias de Pediatría por anafilaxia y del grupo que posteriormente fue valorado en el Servicio de Alergología.	125
Tabla XX	Agentes causales de los 60 casos de anafilaxia en adultos atendidos en el Servicio de Alergología, según la sospecha etiológica en el Servicio de Urgencias y el estudio alérgico	129
Tabla XXI	Agentes causales de los 60 casos de anafilaxia en adultos atendidos en el Servicio de Alergología, según sospecha del paciente en Urgencias y la confirmación tras el estudio alérgico	131

Tabla XXII	Desencadenantes de la anafilaxia en los 118 casos en niños atendidos en el Servicio de Alergología, según la sospecha en el Servicio de Urgencias de Pediatría y la confirmación tras el estudio alergológico.	132
Tabla XXIII	Causas de anafilaxia en los pacientes pediátricos, por grupos de edad.	132
Tabla XXIV	Grado de acuerdo entre la sospecha observada por el medico de urgencias y la confirmada por el estudio alergológico en cada grupo de edad.	133
Tabla XXV	Desencadenantes de la anafilaxia en los 118 casos en niños atendidos en el Servicio de Alergología, según la sospecha expresada por el paciente y la confirmación tras el estudio alergológico.	135
Tabla XXVI	Factores predictores de la prescripción de adrenalina autoinyectable en la consulta de Alergia.. . . .	136

Abreviaturas

AINE	Antiinflamatorio no esteroideo.
ARA-II	Antagonista de los receptores de la angiotensina II.
cc	Centímetro cúbico.
CCL	Ligando de β -quimioquinas.
CD	Grupo de diferenciación.
CEIC	Comité ético de investigación clínica.
CIE	Clasificación internacional de enfermedades.
DE	Desviación estándar.
EAACI	Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica.
ED	Servicio de Urgencias.
FAAN	Red de alergia alimentaria y anafilaxia.
FCϵRI	Receptor de alta afinidad de la inmunoglobulina E.
GALAXIA	Guía Española de Actuación en Anafilaxia.
GM-CSF	Factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos.
IC_{95%}	Intervalo de confianza al 95%.
ICD	Clasificación internacional de enfermedades.
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.
Ig	Inmunoglobulina.
IL	Interleuquina.
IMAO	Inhibidor de la monoamino oxidasa.
i.m.	Intramuscular.
IQR	Rango intercuartílico.
IT	Inmunoterapia.
i.v.	Intravenoso.
kg	Kilogramo.
l	Litro.
lpm	Latidos por minuto.
LT	Leucotrieno.
mcg	Microgramo.
mg	Miligramo.

MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad.
ml	Mililitro.
mmHg	Milímetro de mercurio.
NIAID	Instituto nacional de alergia y enfermedades infecciosas.
OR	Razón de probabilidades.
PAF	Factor de activación plaquetar.
PAF-AH	Acetilhidrolasa del factor de activación plaquetar.
PG	Prostaglandina.
pg	Picogramo.
RCP	Reanimación cardiopulmonar.
RIC	Rango intercuartílico.
SatO₂	Saturación parcial de oxígeno en sangre arterial.
SEAIC	Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.
TNF-α	Factor de necrosis tumoral α .
VSG	Velocidad de sedimentación globular.
95%CI	Intervalo de confianza al 95%

Resumen

ANAFILAXIA EN URGENCIAS: INCIDENCIA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO CLÍNICO

INTRODUCCIÓN

La anafilaxia fue descrita en 1902, sin embargo, sigue sin existir una definición de anafilaxia universalmente aceptada. La más utilizada, en la actualidad, es la publicada en el documento de consenso del simposio sobre la definición y el manejo de la anafilaxia del año 2005, que la describe como “una reacción alérgica de inicio rápido que puede producir la muerte”. Actualmente, la anafilaxia se clasifica en inmunológica (IgE dependiente o independiente) y no inmunológica (por ejemplo, la originada por algunos contrastes iodados). Sus síntomas están causados por una liberación masiva de mediadores, principalmente de mastocitos y basófilos, que pueden tener como diana cualquier órgano.

Los datos epidemiológicos acerca de la anafilaxia son escasos. La prevalencia se estima entre el 0,05% y el 2%, aunque su incidencia parece estar aumentando. En los últimos años, se han publicado varios estudios que han intentado establecer la incidencia de anafilaxia en los servicios de urgencias de diversos hospitales. Los datos publicados en estos estudios oscilan entre el 0,07% y el 0,4%. Esta variabilidad puede deberse a características de la población y zona geográfica, y también a limitaciones metodológicas, condicionadas principalmente por la falta de consenso en cuanto a su definición, las dificultades para la codificación de la anafilaxia mediante códigos CIE y el funcionamiento de los servicios de urgencias. Además, la mayor parte de estos estudios se centran en pacientes adultos, y en menos ocasiones analizan las características de los pacientes en edad pediátrica.

Se han descrito múltiples causas de la anafilaxia, cuya frecuencia se ve modificada por factores externos, como la localización geográfica o el grupo de edad de los pacientes. Los estudios etiológicos suelen basarse en diagnósticos de presunción, generalmente autorreferidos por el paciente o declarados por el médico de atención primaria o de urgencias,

sin estar confirmados por un diagnóstico alergológico, por lo que parece posible que las verdaderas causas de anafilaxia difieran.

OBJETIVOS

Principal:

Determinar la incidencia, las características y las causas de la anafilaxia en pacientes adultos y pediátricos que acuden a los Servicios de Urgencias del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, en Madrid.

Secundarios:

- a. Valorar el diagnóstico de la anafilaxia en los Servicios de Urgencias.
- b. Valorar los síntomas y signos más frecuentes en la anafilaxia.
- c. Analizar las diferencias existentes entre la anafilaxia en las edades infantil y adulta.
- d. Evaluar el uso de la adrenalina como tratamiento de la anafilaxia.
- e. Analizar el estudio y manejo de la anafilaxia en el Servicio de Alergología.
- f. Comparar la sospecha etiológica de la anafilaxia en los Servicios de Urgencias con el diagnóstico tras un estudio alergológico.

MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional descriptivo de los pacientes atendidos por anafilaxia en los Servicios de Urgencias general y pediátrica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Los pacientes adultos se incluyeron entre mayo de 2009 y mayo de 2010. Los pacientes pediátricos, entre marzo de 2012 y marzo de 2014.

Se incluyeron los pacientes que cumplían los criterios de anafilaxia de la Red de Alergia a Alimentos y Anafilaxia (FAAN) y se excluyeron aquellos pacientes que desarrollaron el cuadro de anafilaxia en el centro durante su atención por otro motivo.

Se revisaron de forma manual los informes emitidos por el Servicio de Urgencias por un especialista en Alergología. En los pacientes de la Sección de Urgencias de Pediatría, se realizó una búsqueda informática en los diagnósticos de los informes emitidos por la Sección de Urgencias de Pediatría, haciendo uso de un listado de cadenas alfabéticas, previamente validado. Posteriormente, se revisaron manualmente todos los informes que resultaron de dicha búsqueda. En ambos casos, los informes fueron reevaluados por un segundo especialista en Alergología y se solicitó la intervención de un tercer revisor en los casos dudosos, aplicándose el criterio mayoritario.

Los datos se recogieron de forma anonimizada. Se incluyeron las características del paciente, de la presentación clínica de la anafilaxia, su manejo médico y la sospecha etiológica del paciente y del médico de urgencias. Se recogieron datos del estudio etiológico, en aquellos casos que habían sido atendidos posteriormente en el servicio de Alergología.

Los episodios de anafilaxia se clasificaron de acuerdo a su gravedad. Se definieron como choque anafiláctico los casos con hipoxemia o signos de hipoperfusión periférica.

Se realizó el análisis estadístico con SPSS[®] 16 para Windows[®], Graphpad Prism[®] 5 para Windows[®] y Microsoft Excel[®] 2003 para Windows[®]. Se hizo análisis univariante y multivariante. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando se obtuvo una $p < 0,05$.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

RESULTADOS

Se calculó una incidencia de anafilaxia en el Servicio de Urgencias de adultos del 0,08% y en la Sección de Urgencias de Pediatría del 0,12% ($p=0,002$).

La población de adultos comprendía 55 mujeres y 56 hombres, con una mediana de edad de 42,7 años (RIC 24,5). La población pediátrica estaba formada por 59 niñas y 55 niños, con una mediana de edad de 4,25 años (RIC 6,7). Los niños presentaban una mayor incidencia de atopia (69,2% de los niños vs 19,8% de los adultos, $p=0,002$) y los adultos de alergia a fármacos (20,7% de los adultos vs 0% de los niños, $p<0,0001$).

La afectación cutáneo-mucosa fue la más frecuente en ambos grupos (98,3% en adultos y 95,5% en niños), seguida de la respiratoria (79,3% y 76,7%, respectivamente). En el caso de los niños, el tercer aparato más afectado fue el digestivo (52,6%), mientras que en los adultos, fue el circulatorio (34,5%). Un 19% de la totalidad de los pacientes (25% de adultos y 14,3% de niños) presentaron signos de gravedad. No se produjo ninguna muerte por anafilaxia.

Sólo el 44% de los adultos y el 52,6% de los niños recibieron el diagnóstico de anafilaxia en los servicios de urgencias. Este diagnóstico fue independiente de la presencia de gravedad en el caso de los adultos (33,3% vs 18,5%, $p=0,09$), aunque los niños que la recibieron eran más frecuentemente los casos más graves (88,2% vs 37,1%, $p=0,03$). Sólo el 15,7% de los 23 adultos y ninguno de los 8 niños con signos objetivos de choque anafiláctico fue reconocido en urgencias. “Reacción alérgica”, “urticaria” o “angioedema” fueron los términos alternativos que más se utilizaron, tanto en niños como en adultos.

El uso del término “anafilaxia” determinó que los pacientes fueran sometidos a mayor observación médica, recibieran con mayor frecuencia tratamiento con adrenalina, así como la elección de la vía de administración y su derivación a la consulta de Alergología.

El 71,6% de los adultos y el 100% de los niños recibieron la recomendación de solicitar consulta en el Servicio de Alergología tras su asistencia en Urgencias. Acudieron el 51,7% de los adultos y el 88,7% de los niños. Estos grupos eran representativos en las diferentes variables demográficas y clínicas, salvo por una pequeña diferencia de edad en el grupo de adultos (de una mediana de 42,7 años a 49,8 años en el grupo estudiado en Alergia; $p=0,001$).

Durante el estudio general de anafilaxia, las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica fueron los métodos diagnósticos más útiles en la consulta de Alergología para determinar la etiología, tanto en niños (100% y 83,1%, respectivamente) como en adultos (78,3% y 71,7%, respectivamente). Se realizaron pruebas de exposición controlada en el 41,7% de los adultos y el 26,3% de los niños.

Los fármacos fueron los principales desencadenantes de anafilaxia entre los adultos (41,7%), seguidos de los alimentos (25%). En el caso de los niños, la alergia a alimentos fue el agente etiológico de anafilaxia de forma casi exclusiva (89,8%). El grado de acuerdo entre la sospecha etiológica del médico de urgencias y el diagnóstico final fue débil, tanto en niños ($\kappa=0,56$; IC95% 0,46-0,66) como en adultos ($\kappa=0,40$; IC95% 0,25-0,56). En el caso de los pacientes con edad infantil, la sospecha de éstos o sus padres tenía un grado de correlación más elevado con el diagnóstico final que el formulado por el médico de urgencias ($\kappa=0,70$; IC95% 0,61-0,8).

Durante la atención en los servicios de urgencias, se administró adrenalina al 39,7% de los adultos y al 43,6% de los niños. La vía de administración fue intramuscular en el 34,8% de los adultos y en el 96,6% de los niños. Otros fármacos, más utilizados, fueron los corticoides (72,4% de los adultos y 81,2% de los niños) y los antihistamínicos (68,1% de los adultos y 63,2% de los niños). Ser diagnosticado de anafilaxia por el médico de urgencias aumentó las probabilidades de recibir adrenalina (OR 33,1; IC95% 15,5-71), independientemente de sexo, edad, antecedentes personales de atopia y, más llamativamente, de la gravedad del cuadro clínico que presentaban los pacientes.

Tras la atención en urgencias sólo se prescribieron autoinyectores de adrenalina a 4,5% de los niños y al 7,8% de los adultos. En la consulta de Alergia se prescribió a un 47,1% de los adultos, excluyendo aquellos alérgicos a fármacos y a un 79,5% de los niños mayores de 3 años. Esta prescripción se realizó más frecuentemente en los alérgicos a alimentos (OR 15,2; IC95% 2,5-91,1), sin relación con edad, sexo, antecedentes de atopia, gravedad del cuadro, diagnóstico y tratamiento en urgencias.

CONCLUSIONES

1. La anafilaxia tiene una incidencia baja en los Servicios de Urgencias del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Afecta a pacientes de cualquier edad, desde lactantes hasta ancianos, sin diferencias por sexo, aunque es más frecuente entre la población pediátrica.
2. La afectación cutáneo-mucosa es el grupo de signos y síntomas que más frecuentemente aparecen en la anafilaxia, seguido de los respiratorios y los digestivos. Estos últimos, se dan con mayor frecuencia en los niños, mientras que en los adultos predomina la afectación cardiovascular.
3. En los Servicios de Urgencias se infravalora la anafilaxia. Sin embargo, su diagnóstico determina la administración de adrenalina, independientemente de la gravedad del cuadro, así como la atención en el área de observación y, por tanto, las medidas de vigilancia a las que se somete. La prescripción de adrenalina autoinyectable en Urgencias es inusual.
4. Los estudios de la etiología de la anafilaxia, basados en los diagnósticos de servicios de urgencias, no recogen las causas reales de anafilaxia. La principal causa de anafilaxia entre los adultos es la alergia a fármacos y entre los niños, de forma casi exclusiva, los alimentos, variando los grupos alimentarios según la edad.

Summary

ANAPHYLAXIS IN THE EMERGENCY DEPARTMENT: INCIDENCE, DIAGNOSIS AND CLINICAL MANAGEMENT

INTRODUCTION

Anaphylaxis was described in 1902. However, universal consensus on the definition of anaphylaxis is still lacking. The most widely used definition of anaphylaxis was published in 2005 in the consensus document resulting from the second symposium on the definition and management of anaphylaxis, which describes it as “a severe allergic reaction that is rapid in onset and can be fatal”. Anaphylaxis is currently classified into immunologic anaphylaxis (IgE-mediated or non-IgE-mediated) and non-immunologic anaphylaxis (e.g., reactions caused by iodinated contrast media). Anaphylaxis’ symptoms are the result of a massive mediators’ release, mainly by mast cells and basophils, which can target any organ.

There are few data on the epidemiology of anaphylaxis. Prevalence is estimated from 0,05 to 2%, although incidence seems to be increasing. Several recent studies have attempted to establish the incidence of anaphylaxis in the Emergency Department (ED) of different hospitals. Data published in these studies vary from 0.07% to 0.4%. Variability may be due to different populations and geographic regions, but it may also be caused by methodological limitations. These studies are hampered by the lack of consensus on the definition of anaphylaxis, difficulties to encode the disease with ICD codes and the conditions of the ED. Additionally, most of these studies have investigated anaphylaxis in adult patients and, less frequently, pediatric populations.

Anaphylaxis may be triggered by several agents, the frequency of which is modified by external factors, such as geographic location or age groups. Etiological studies are usually based on unconfirmed diagnosis, most frequently self-reported or inferred by primary

care and emergency physicians, which may or may not be subsequently confirmed, and real causes of anaphylaxis might differ.

OBJECTIVES

Main objective:

To determine the incidence, characteristics and triggers of anaphylaxis in adult and pediatric patients attended at the Hospital General Universitario Gregorio Marañón Emergency Departments, in Madrid.

Specific objectives:

- a. To assess the diagnosis of anaphylaxis in the ED.
- b. To describe the most frequent signs and symptoms of anaphylaxis.
- c. To analyze the differences of anaphylaxis between children and adults.
- d. To evaluate the use of epinephrine in anaphylaxis' treatment.
- e. To examine the study and management of anaphylaxis in the Allergy Service.
- f. To determine the concordance between the etiology of anaphylaxis suspected in the ED to that confirmed after the allergy workup.

METHODS

An observational, descriptive study of patients attended with anaphylaxis at the Hospital General Universitario Gregorio Marañón general and pediatric ED was designed. Adult patients were included from may 2009 to may 2010. Pediatric patients, from march 2012 to march 2014.

Patients were included if FAAN criteria were fulfilled and excluded if anaphylaxis was developed while in the ED for any other cause.

An Allergy specialist performed a thorough review of the clinical records of patients. In the case of patients from the pediatric ED, a prior computer search was performed, by using a list of alphabetic strings previously validated. Clinical records resulting of such search were reviewed. In both cases, reports were reevaluated by a second Allergy specialist. If diagnosis was unclear, a third reviewer intervened, applying the majority vote.

Data was collected in an anonymized form. Characteristics of patients, presentation of anaphylaxis, management and etiological suspicion by both the ED physician and patient were recorded. Data from the etiological study were included from those patients subsequently studied at the Allergy Service.

Anaphylaxis episodes were classified according to severity. Patients who experienced arterial hypotension or signs of peripheral hypoperfusion were defined as an anaphylactic shock.

The statistical analysis was performed using SPSS[®] 16 for Windows[®], Graphpad Prism[®] 5 for Windows[®] and Microsoft Excel[®] 2003 for Windows[®]. Univariate and multivariate analysis was made. Results were considered statistically significant when obtained $p < 0.05$.

The study was approved by the Hospital General Universitario Gregorio Marañón Ethics Committee for Medical Research.

RESULTS

Incidence of anaphylaxis was 0.08% in the adults ED and 0.12% in the pediatric ED ($p=0.002$).

The adult population included 55 women and 56 men, with a median age 42.7 years (IQR 24.4). Pediatric population included 59 girls and 55 boys, with a median age 4.25 years (IQR 6.7). Children were more frequently atopic (69.2% vs 19.8%, $p=0.002$) while adults were more frequently allergic to drugs (20.7% vs 0%, $p<0.0001$).

The most common clinical manifestation was skin-mucosal involvement in both groups (98.3% in adults and 95.5% in children), followed by respiratory tract symptoms (79.3% and 76.6%, respectively). In the case of children, the third organ more frequently affected was gastrointestinal tract (52.6%), while cardiovascular symptoms were more common in adults (34.5%). Severity signs were present in 19% of the patients (25% of the adults and 14.3% of the children). No deaths were recorded.

Diagnosis of anaphylaxis was given in the ED to only 44% of the adults and 52.6% of the children. The diagnosis was independent from severity in the case of adults (33.3% vs 18.5%, $p=0.09$). Children diagnosed with anaphylaxis presented more frequently severe episodes (88.2% vs 37.1%, $p=0.03$). Only 15.7% of the 23 adults with anaphylactic shock and none of the 8 children with objective signs of anaphylactic shock were recognized in the ED. “Allergic reaction”, “urticaria” or “angioedema” were the most frequently used terms, both in children and adults.

Using the term “anaphylaxis” determined that patients received closer medical observation, received epinephrine more frequently, as well as its administration route and the referral to the Allergy Service.

After the ED attention, 71.6% of the adults and 100% of the children were referred to the Allergy Service, and 51.7% of the adults and 88.7% of children finally undergone the Allergy workup. These groups were representative of the whole populations in the different demographical and clinical variables, except for a small age difference in the adults group (mean age 42.7 years to 49.8 years, $p=0.001$).

Skin tests and specific IgE determination were the most frequently used diagnostic tests for the etiological Allergy workup, both in children (100% and 83.1%, respectively) and adults (78.3% and 71.7%, respectively). 41.7% of the adults and 26.3% of the children underwent controlled challenged tests.

Drugs were the main anaphylaxis triggers for adults (41.7%), followed by food (25%), while food allergy was almost the only trigger of anaphylaxis in children (89.8%). Rate of agreement between the suspected diagnosis in the ED and the final diagnosis was low, both in children ($\kappa=0.56$; IC95% 0.46-0.66) and adults ($\kappa=0.40$; 95%CI 0.25-0.56). In the case of pediatric patients, the suspicion of the patients or their parents had a higher correlation degree than the ED physician ($\kappa=0.70$; 95%CI 0.61-0.8).

At the ED, epinephrine was administered to 39.7% of the adults and 43.6% of the children. The administration route was intramuscular to 34.8% of the adults and 96.6% of the children. Steroids (72.4% of adults and 81.2% of children) and antihistamines (68.1% of adults and 63.2% of children) were more frequently used. Diagnosis of anaphylaxis increased the administration of epinephrine (OR 33.1; 95%CI 15.5-71), independent of sex, age, history of atopy and, more remarkably, severity of anaphylaxis.

Self-injectable epinephrine was prescribed to only 4.5% of the children and 7.8% of the adults. At the Allergy Service, epinephrine autoinjectors were prescribed to 47.1% of adults, excluding drug-allergic patients and 79.5% of children over 3 years. This prescription was more common in case of allergy to food (OR 15.2; 95%CI 2.5-91.1), independent of age, sex, history of atopy, severity of anaphylaxis, diagnosis and treatment at the ED.

CONCLUSIONS

1. The incidence of anaphylaxis in Hospital General Universitario Gregorio Marañón Emergency Departments is low. It may affect patients of any age, from infants to the elderly, without difference for sex, although it is more frequent in the pediatric population.
2. The most common clinical manifestation of anaphylaxis is skin-mucosal involvement, followed by respiratory and gastrointestinal symptoms. The latter are more common in children, while cardiovascular symptoms appear more often in adults.
3. Anaphylaxis is underdiagnosed in the ED. However, the diagnosis conditions the administration of epinephrine, independent of severity, and the referral to the observation unit and, consequently, integral medical care. Prescription of self-injectable epinephrine is unusual.
4. Studies on the etiology of anaphylaxis, based on the ED diagnosis, do not reflect the real triggers of anaphylaxis. The main etiological agent is drug allergy for adults and, almost exclusively, food allergy for children. Food groups vary with age.

1

Introducción

Contenido

1.1	Antecedentes históricos.61
1.2	Definición	63
1.3	Epidemiología.	63
1.4	Fisiopatología	69
1.5	Agentes causales de la anafilaxia71
1.6	Diagnóstico	72
1.7	Diagnóstico diferencial	79
1.8	Tratamiento	84

1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Existen referencias y descripciones de la anafilaxia desde la antigüedad. En la literatura médica china y griega, ya se hace referencia a fenómenos que podían relacionarse con la anafilaxia, principalmente en relación con alimentos. Hipócrates se refirió a ellas como “idiosincrasia”¹.

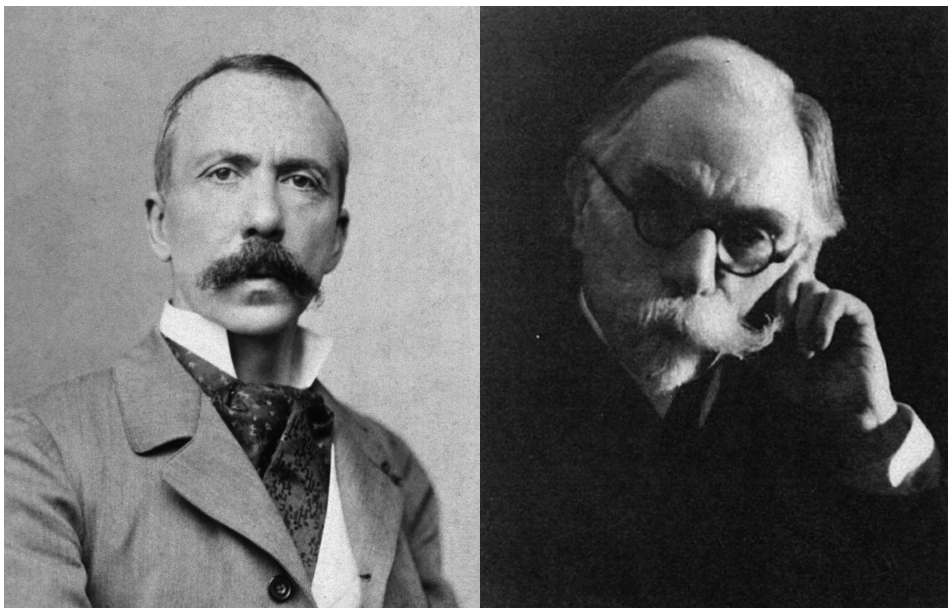


Figura 1. Fotografías de Charles Richet (1850-1935) y Paul Portier (1866-1962).

La primera descripción de una anafilaxia tras la picadura de una abeja data de 1765, cuando el Dr. Desbrest refirió la muerte de un paciente de 30 años por este motivo². Sin embargo, anteriormente, ya se refiere la muerte del faraón Menes, fundador de la I Dinastía (s. XXXII a. C.), tras la picadura de un insecto, probablemente un himenóptero, que algunos quieren ver como una reacción anafiláctica.

François Magendie es el autor, en 1839, de las primeras anafilaxias experimentales, producidas tras la inyección de ovalbúmina a conejos. El investigador observó que estos animales, habitualmente, morían tras la segunda o tercera inyección de la proteína. Él lo atribuyó a una intoxicación³.

En 1901, el fisiólogo Charles Richet y el zoólogo Paul Portier, ambos franceses (Figura 1), se embarcaron por invitación del Príncipe Alberto I de Mónaco, en el yate Princesa Alicia II. A bordo de esta nave, los investigadores intentaron aplicar la idea de la profilaxis, que los estudios de Louis Pasteur y Robert Koch habían popularizado unos años antes, a la actinotoxina presente en el veneno de la falsa medusa, conocida como carabela portuguesa (*Physalia physalis*). El objetivo era prevenir los efectos indeseables de dicho veneno, administrando formas modificadas de la toxina. Al volver a tierra, la disponibilidad de este cnidario era escasa y, por ello, siguieron investigando con veneno de *Anemonia sulcata* (anémona de mar común). Sin embargo, en vez de obtener dicha “profilaxis”, se encontraron con lo que interpretaron como el fenómeno opuesto. Así, el 10 de febrero de 1902, el perro Neptuno, tras haber recibido 0,05 cc/kg de actinotoxina el 14 de enero y 0,1 cc/kg el 22 de enero, presentó prurito y disnea, murió de forma violenta segundos tras una tercera inyección de 0,12 cc/kg.

“*C’est un phénomène nouveau, il faut le baptiser!* (¡es un fenómeno nuevo, hay que bautizarlo!)”, escribió Charles Richet en su diario. Para hacerlo, quiso expresar la idea de falta de protección, como un fenómeno opuesto a la profilaxis. Se propuso utilizar el término “aphylaxie”, usando el privativo griego “a-” (“sin”), como prefijo, pero por razones de sonoridad, prefirió “anaphylaxie”, anafilaxia, un término que comenzó a utilizarse rápidamente en todo el mundo y que ha perdurado hasta nuestros días ⁴.

Paul Portier pronto se desentendió de su descubrimiento, pero los experimentos que continuó llevando a cabo Charles Richet, le valieron el Premio Nobel de Medicina en 1913, a pesar de que su explicación al fenómeno, posteriormente, se demostraría incorrecta.

En su discurso de aceptación del Premio Nobel, Richet dijo que el descubrimiento de la anafilaxia “*no es en absoluto el resultado de pensamientos profundos, sino la simple observación, casi accidental; así que mi mérito sólo ha sido permitirme ver los hechos, que se presentaron de forma evidente ante mí*” ⁵.

1.2 DEFINICIÓN

No existe una definición universalmente aceptada de la anafilaxia.

En el año 2005, se produjo un consenso en EE. UU., propiciado por el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID) y la Red de Alergia a Alimentos y Anafilaxia (FAAN), en el que se definió la anafilaxia como una “*reacción alérgica grave de instauración rápida y potencialmente mortal*” ⁶. Ésta es la misma fórmula que se ha utilizado en la Guía Española de Actuación en Anafilaxia (GALAXIA) ⁷. La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) la define como “*una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica, grave y que amenaza la vida*” ⁸.

Desde el punto de vista clínico, nos referimos a la anafilaxia para hablar de un síndrome, de mecanismo inmunológico o no, producido por la liberación masiva de mediadores celulares, de los mastocitos y los basófilos, principalmente, y con repercusión generalizada⁹. Se caracterizará por la aparición de signos y síntomas a nivel cutáneo (eritema, prurito, urticaria, angioedema), gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas, vómitos), respiratorio (disnea, broncoespasmo) y/o cardiovascular (mareo, pérdida de consciencia, hipotensión)⁷.

No obstante, existen autores que ven discutible la aplicación del término anafilaxia si no existe afectación cardiovascular y/o de algún nivel de la vía respiratoria ¹⁰.

Estas discrepancias entre los autores dificulta la comparación de los resultados de los diferentes trabajos ⁶.

1.3 EPIDEMIOLOGÍA

1.3.1 Incidencia y prevalencia de la anafilaxia

Existen aún amplias lagunas en el conocimiento sobre la epidemiología de la anafilaxia, a pesar de los avances que se han producido en los últimos años ¹¹. Su estudio se ve dificultado, entre otros, por los siguientes factores:

- Existe una falta de consenso en cuanto a su definición y criterios diagnósticos. Si bien, desde 2005, aunque el acuerdo en cuanto a este punto es mayor, aún dista de estar universalmente aceptado ¹¹.

- La naturaleza de la enfermedad, que alterna episodios de reagudización, con intervalos de tiempo en los que el paciente permanece asintomático ¹¹.

- El diferente funcionamiento de los diversos servicios de urgencias, donde los pacientes son atendidos durante los cuadros agudos y graves, hace difícil realizar estudios epidemiológicos ¹².

- La dependencia de las enfermedades alérgicas de los factores demográficos y geográficos, dificulta la extrapolación a otros países de los resultados de los estudios, realizados hasta ahora en su mayoría en países anglosajones ¹³.

- La anafilaxia se encuentra infradeclarada ¹⁴. Esto se debe en parte a que los códigos CIE tienen carencias para codificar esta enfermedad adecuadamente, dificultando la localización de casos, produciendo que, probablemente, la mayor parte de los estudios obtengan datos infraestimados sobre la frecuencia de la anafilaxia ¹⁵⁻¹⁹.

Todos estos factores dificultan, no sólo la comparabilidad entre los diferentes estudios, sino la propia elección de la metodología más adecuada para alcanzar conclusiones reales, como la medida de frecuencia que debe utilizarse para analizar la anafilaxia.

La mayor parte de los estudios epidemiológicos calculan la frecuencia de la anafilaxia utilizando la incidencia (número de casos nuevos en una población durante un período de tiempo), ya que la prevalencia (individuos de una población que presentan la enfermedad en un período de tiempo) parece un dato poco preciso para una enfermedad en la que la reacción se resuelve al final del cuadro, manteniéndose el paciente asintomático hasta la próxima reacción. La incidencia parece más adecuada y, por este motivo, es la que se utiliza en la mayor parte de los estudios epidemiológicos ¹³.

En 2006, Lieberman y colaboradores calcularon la prevalencia de la anafilaxia en población general, basándose en los estudios epidemiológicos disponibles hasta esa fecha ²⁰⁻²⁴.

Estimaron que entre el 0,05% y el 2% de la población general había tenido al menos un episodio de anafilaxia a lo largo de su vida. Sus cálculos se realizaron intencionadamente al alza, dado que los autores consideraban que los estudios infraestimaban la verdadera frecuencia de la anafilaxia ²⁵.

Los datos de prevalencia varían significativamente, según el estudio (Tabla I). Los datos oscilan entre el 0,02% calculado en Gales ²⁶ y el 15% en EE. UU. ²². Esto se debe a los diferentes métodos para la selección de pacientes: venta de autoinyectores ^{23,26}, revisiones de la literatura ^{25,27}, procedencia de los casos (bases de datos de atención primaria ²⁸, muestras de la población general ²⁹, etc. El dato más reciente, se calculó en adultos de los EE. UU., donde se estimó una prevalencia acumulada entre el 1,6% y el 5,1%, según la definición de anafilaxia que se utilizase ²⁹.

Autor	Año	Área geográfica	Prevalencia	Metodología
Neugut y cols. ²²	2001	EE. UU.	1,2-15%	Revisión de la literatura
Rangaraj y cols. ²⁶	2002	Gales	0,02%	Venta de autoinyectores
Simons y cols. ²³	2002	Canadá	0,95%	Venta de autoinyectores
Lieberman y cols. ²⁵	2006	Reino Unido, Canadá, EE.UU.	0,05-2%	Revisión de la literatura
Sheikh y cols. ²⁸	2008	Reino Unido	0,06-0,075%	Revisión de base de datos
Panesar y cols. ²⁷	2000-2013	Europa	0,30%	Revisión de la literatura
Wood y cols. ²⁹	2014	EE. UU.	1,6-5,1%	Muestra poblacional

Tabla I. Estudios epidemiológicos de prevalencia de la anafilaxia.

También, existen pocos datos sobre la incidencia de anafilaxia en la población general (Tabla II). La mayoría de los estudios indican una incidencia entre el 3,2 y 30 casos por 100.000 personas-año, con una mortalidad entre el 0,05% y el 2% del total de las reacciones ^{20,24,28,30-34}.

En España, los datos sobre la epidemiología de la anafilaxia también son escasos. En los últimos años, se ha documentado la anafilaxia en la ciudad madrileña de Alcorcón, ex-

trapolando a población general los datos hallados en los diferentes niveles de la atención sanitaria ³⁴⁻³⁶ y existe un estudio de incidencia de urgencias en el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona ³⁷. Hasta la publicación de estos trabajos, la información disponible provenía, principalmente, de los pacientes atendidos en las consultas de Alergia ³⁸⁻⁴¹.

En el estudio Alergológica 2014, en datos que aún no están publicados, se describieron las características de los pacientes atendidos en las consultas de Alergología de España durante ese año. Se estimó que la anafilaxia suponía el 1,5% de los diagnósticos emitidos, presentándose en el 17,9% de los pacientes con alergia a alimentos y en el 8,1% de las reacciones alérgicas a fármacos ⁴².

Autor	Año	Área geográfica	Incidencia (por 100.000 personas-año)	Metodología
Yocum y cols. ³⁰	1999	EE. UU.	30	Búsqueda por diagnósticos
Peng y cols. ²⁴	2004	Reino Unido	8,4	Base de datos codificada
Helbling y cols. ³¹	2004	Suiza	8,9	CIE-10
Bohlke y cols. ²⁰	2004	EE. UU.	10,5	CIE-9
Sheikh y cols. ²⁸	2008	Reino Unido	6,7-8,5	Búsqueda por diagnósticos
Decker y cols. ³²	2008	EE. UU.	49,8	CIE-9
González-Pérez y cols. ³³	2010	Reino Unido	21,3-50,5	CIE-9
Tejedor-Alonso y cols. ³⁴	2012	España	112,2	Búsqueda por diagnósticos

Tabla II. Estudios epidemiológicos de incidencia poblacional de la anafilaxia.

1.3.2 Factores de riesgo de la anafilaxia

La edad es uno de los factores que más frecuentemente se relaciona con la presentación de la anafilaxia. En los niños más pequeños (0-4 años), se ha descrito una mayor prevalencia e incidencia de anafilaxia en lugares, tan dispares, como Canadá ²³ y España ³⁴, y se ha puesto en relación con la alergia a leche y huevo en los primeros años de vida ⁴³.

El sexo también parece condicionar la anafilaxia a lo largo de la vida. Se ha descrito, en el Reino Unido, una mayor incidencia en varones hasta la adolescencia, siendo más frecuente en mujeres a partir de los 15 años de edad ²⁸.

En tercer lugar, la presencia de asma parece aumentar las probabilidades de padecer anafilaxia. Se ha observado una mayor frecuencia de anafilaxia en pacientes asmáticos, tanto en el Reino Unido ³³, como en EE. UU. ⁴⁴. En este último, además, se observó que los pacientes con asma grave, tenían un riesgo mayor de padecer anafilaxia por alimentos.

En los últimos años, se ha descrito una mayor frecuencia de anafilaxia en aquellas zonas donde hay menos horas de luz. Este hecho se ha observado en EE. UU., Australia y

Autor	Año	Área geográfica	Incidencia	Metodología
Klein y cols. ¹⁵	1995	EE. UU.	0,09%	Niños y adultos. CIE-9
Stewart y cols. ⁵³	1996	Reino Unido	0,043-0,067%	Base de datos codificada. Adultos
Brown y cols. ⁵⁴	2001	Australia	0,22%	Adolescentes y adultos. CIE-9
Cianferoni y cols. ⁵⁵	2001	Italia	0,07%	Adultos. CIE-9
Pastorello y cols. ⁵⁶	2001	Italia	0,03%	Búsqueda por diagnósticos. Adolescentes y adultos
Bellou y cols. ⁵⁷	2003	Francia	0,04%	Búsqueda por diagnósticos. Adultos
Smit y cols. ⁵⁸	2004	Hong Kong	0,04%	Búsqueda por diagnósticos. Niños y adultos
Braganza y cols. ⁵⁹	2006	Australia	0,10%	Niños. CIE-9
Poachanukoon y cols. ⁶⁰	2006	Tailandia	0,22%	Niños y adultos. CIE-9 y 10
Techapornroong y cols. ⁶¹	2010	Tailandia	0,02%	Adultos. CIE-10
Rudders y cols. ⁶²	2010	EE. UU.	0,15-0,29%	Niños. Sólo alimentos. CIE-9
Moro y cols. ³⁵	2011	España	0,09%	Niños y adultos. Búsqueda por diagnósticos
Sala-Cunill y cols. ³⁷	2012	España	0,39%	Prospectivo. Adultos
Huang y cols. ⁶³	2012	EE. UU.	0,18%	Niños. CIE-9
Beyer y cols. ⁶⁷	2012	Alemania	0,004 (poblacional)	Niños y adultos. Comunicación de médicos de urgencias
Calderón y cols. ⁶⁴	2013	Puerto Rico	ca. 0,04%	Adultos. CIE-9
Lauritano y cols. ⁶⁵	2013	Italia	0,15%	Adultos. CIE-9
Ben-Shoshan y cols. ⁶⁶	2013	Canadá	0,21%	Niños. CIE-10
Dyer y cols. ⁵⁰	2015	EE. UU.	0,01%	Niños. Sólo alimentos. Base de datos codificada

Tabla III. Estudios epidemiológicos de anafilaxia en urgencias.

Chile⁴⁵⁻⁴⁸. Esto, se ha puesto en relación con una menor producción de vitamina D, por una menor exposición solar, en los diferentes países.

Se ha observado, asimismo, que la anafilaxia está aumentando en las últimas décadas⁴⁹. En el condado de Olmsted, en EE. UU., se objetivó un aumento del 250%, entre finales de la década de 1980³⁰ y principio de la década de los 2000³². Es llamativo también el aumento del 40% de anafilaxia por alimentos en niños, entre 2008 y 2012 en Illinois, EE. UU.⁵⁰. Este fenómeno también se ha descrito en España, donde los ingresos hospitalarios por anafilaxia se doblaron entre 1998 y 2011⁵¹. Sin embargo, es recomendable ser cautos a la hora de valorar estos datos, porque podrían verse influidos por un mejor conocimiento de la enfermedad entre la población y el personal sanitario, una mayor tasa de su declaración y por otras características de los sistemas sanitarios⁵².

1.3.3 La anafilaxia en los servicios de urgencias

En los últimos años, se han publicado varios estudios que han intentado establecer la incidencia de la anafilaxia en los servicios de urgencias de distintos hospitales (Tabla III). Estos estudios, que se basan en búsquedas informáticas, han calculado los datos de incidencia que varían entre el 0,07% y el 0,39%^{15,35,37,50,53-67}.

La mayor parte de estos estudios se centran en pacientes adultos y, sólo en raras ocasiones, analizan las características de los pacientes en edad pediátrica que sufren anafilaxia. Los estudios disponibles en niños estiman una incidencia entre el 0,2 % y el 0,4%^{50,59,62,63,66}.

Las diferencias entre los distintos estudios pueden deberse a factores geográficos y demográficos, pero también a factores metodológicos. Las búsquedas en bases de datos no son el mejor método para estudiar la anafilaxia, especialmente por lo poco útiles que se han demostrado las clasificaciones CIE-9 y CIE-10 para codificar y localizar los pacientes con anafilaxia, adoleciendo una baja sensibilidad y especificidad¹⁵⁻¹⁹.

A pesar de la falta de datos concluyentes, se estima que existen notables diferencias en cuanto a la incidencia, presentación clínica, la etiología y el manejo de la anafilaxia entre adultos y niños, e incluso en los diferentes grupos de edad dentro de la infancia⁶⁸.

1.4 FISIOPATOLOGÍA

El término anafilaxia, tradicionalmente, se ha reservado para las reacciones mediadas por anticuerpos de tipo IgE, utilizándose la denominación “reacción anafilactoide” para el resto de eventos producidos por otros mecanismos, a pesar de que clínicamente son indistinguibles. La Organización Mundial de la Alergia propuso, en 2003, utilizar el nombre de anafilaxia para referirse a cualquier reacción de este tipo, independientemente del mecanismo subyacente, y así es, generalmente, aceptado en la actualidad ⁶⁹.

Se puede hablar de anafilaxia de mecanismo inmunológico (mediada por IgE, IgG o por inmunocomplejos) y de anafilaxia de mecanismos no inmunológicos ⁷⁰.

1.4.1 Anafilaxia inmunológica

1.4.1.1 Anafilaxia mediada por IgE

Se trata de la reacción de hipersensibilidad tipo I, según la clasificación clásica de Gell y Coombs ⁷¹, iniciada por la unión de un antígeno (alérgeno), que interactúa con los anticuerpos de tipo IgE específicos, anclados en la superficie celular de los mastocitos y los basófilos (Figura 2).

Para la síntesis de IgE específica frente a un alérgeno, es necesario un fenómeno de sensibilización, que se produce en las primeras exposiciones al antígeno. Ante la re-exposición, cuando un alérgeno se sitúa cerca de un mastocito o un basófilo, puede interactuar con la IgE específica que se encuentra unida a su superficie. Algunos alérgenos son capaces de interactuar con moléculas de IgE de dos o más receptores, un fenómeno conocido como “entrecruzamiento”, que inicia la cascada de señalización intracelular, en el mastocito y basófilo y hace que se desgranulen, liberando sus mediadores. La IgE, además, contribuye a intensificar la activación de las células, potenciando la expresión de sus receptores de membrana ⁷²⁻⁷⁴.

1.4.1.2 Anafilaxia inmunológica no mediada por IgE

Los mecanismos inmunológicos no dependientes de IgE que pueden llevar a la anafilaxia en humanos están menos estudiados. En modelos animales, existe una amplia evidencia de la anafilaxia mediada por IgG ⁷⁵.

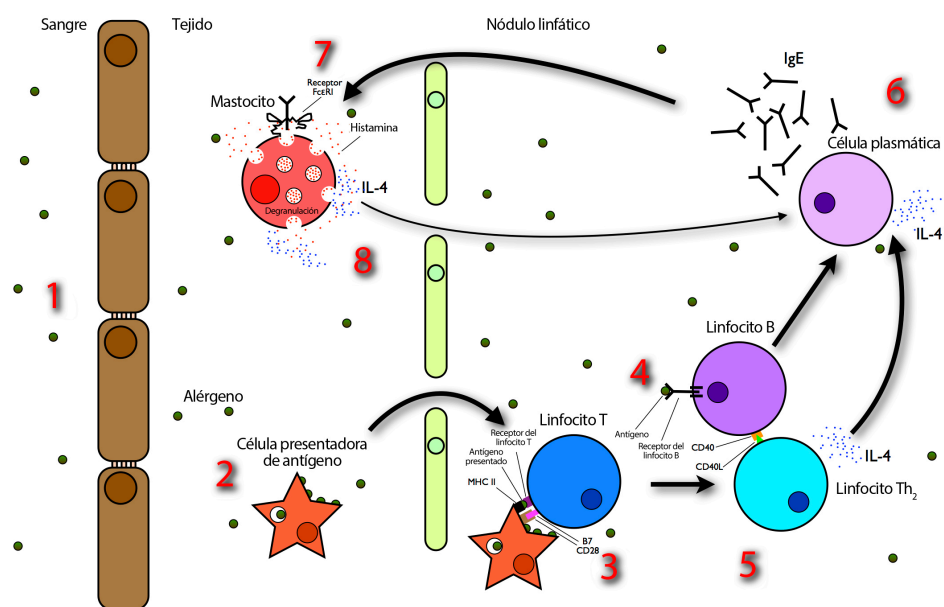


Figura 2. Diagrama simplificado que muestra los eventos clave de la respuesta alérgica. 1. presentación del alérgeno; 2. procesamiento por una célula presentadora de antígeno; 3. presentación a un linfocito T y diferenciación a tipo Th₂; 4. procesamiento del alérgeno por un linfocito B; 5. activación del linfocito B; 6. síntesis de IgE por la célula plasmática; 7. unión de la IgE al receptor de alta afinidad de un mastocito; 8. reexposición al alérgeno, que activa al mastocito y causa su desgranulación. Adaptado de Sabban ¹⁹¹.

Existen indicios de que este isotipo de inmunoglobulina podría activar a mastocitos humanos, con la participación del Factor de Activación Plaquetar (PAF) ^{76,77}. También se han descrito reacciones de tipo anafiláctico tras la infusión de anticuerpos monoclonales IgG, como el omalizumab, anticuerpo IgG anti-IgE omalizumab; en la que la IgE sería el antígeno, y no el anticuerpo ⁷⁸⁻⁸⁰ y el anticuerpo IgG anti-Factor de Necrosis Tumoral- α infliximab, frente al que se evidenció una respuesta IgG frente a la inmunoglobulina del ratón ^{81,82}.

Por último, la activación del complemento, tras la formación de inmunocomplejos IgG-medicamento, se han descrito como el mecanismo subyacente de la anafilaxia producida por múltiples fármacos, como la protamina ⁸³.

1.4.2 Anafilaxia no inmunológica

Hay factores que pueden activar a los mastocitos y los basófilos, sin que medie una reacción inmunológica. Entre estos, se cuenta el ejercicio físico, el aire frío, la exposición al agua, algunos venenos de origen animal y diversos fármacos, como los contrastes radiológicos, los antiinflamatorios no esteroideos, los opioides o la vancomicina. Los mecanismos que producen estas reacciones no están totalmente aclarados ^{72,74,84}.

1.5 AGENTES CAUSALES DE LA ANAFILAXIA

La etiología de la anafilaxia varía en función de factores geográficos, culturales y ambientales ¹¹. En términos generales, se acepta que las causas más frecuentes de anafilaxia son los alimentos y los fármacos, así como las picaduras de himenópteros en las zonas en las que la exposición a estos animales es frecuente ⁶. La importancia relativa de cada uno de ellos varía también según la edad. Se considera que los alimentos son una causa más relevante en la infancia y los fármacos en la edad adulta ⁷.

En la Tabla IV se muestran los agentes etiológicos descritos en diferentes series españolas, y resumidos en la Guía Española de Actuación en Anafilaxia, GALAXIA ⁷.

Etiología	Frecuencia (%)
Fármacos	46,7-62
Alimentos	22,6-24,1
Veneno de insectos	8,6-13,9
Factores físicos	3,4-4
Otros	7,26
Idiopática	3,4-5

Tabla IV. Causas de anafilaxia en España, según la guía GALAXIA ⁷.

Sin embargo, la mayor parte de los estudios sobre etiología de la anafilaxia se basan en diagnósticos de presunción; generalmente, autorreferidos por el paciente, o declarados por el médico de atención primaria o de urgencias, sin estar confirmados por un estudio

alergológico, por lo que pudiera ser posible que las causas reales de anafilaxia difieran de las publicadas.

1.6 DIAGNÓSTICO

1.6.1 Diagnóstico clínico

El diagnóstico de la anafilaxia es clínico. En la actualidad, no existe ninguna prueba patognomónica de la enfermedad. Por este motivo, el diagnóstico se basa en la observación y reconocimiento de los signos y síntomas propios de la anafilaxia, que debe hacerse de forma precoz ⁸. No existe unanimidad, entre los autores, a la hora de decidir cuáles son los criterios que deben llevar a diagnosticar una anafilaxia, variando entre aquellos que consideran que una reacción con manifestación cutánea generalizada ya debería ser llamada así ⁷, mientras que otros limitan la aplicación del término anafilaxia a aquellos casos en los que existe compromiso circulatorio y/o respiratorio ⁷.

Los criterios que gozan de mayor consenso, actualmente, son los propuestos en la reunión de la NIAID/FAAN en 2005, que incluye tres posibilidades, exigiendo la afectación de varios aparatos cuando no se conoce la historia alergológica del paciente. No obstante, considera suficiente la aparición de hipotensión cuando ha mediado la exposición a un alérgeno conocido ⁶ (Tabla V).

Debe cumplirse uno de los 3 criterios siguientes:

1. Comienzo agudo (minutos u horas) con afectación de piel, mucosas o ambos. Y, al menos, uno de los siguientes:
 - a. Compromiso respiratorio
 - b. Hipotensión o síntomas asociados
 2. Dos o más de los siguientes, que ocurren rápidamente tras la exposición de un alérgeno probable:
 - a. Afectación de piel y/o mucosas
 - b. Compromiso respiratorio
 - c. Hipotensión o síntomas asociados
 - d. Síntomas gastrointestinales persistentes
 3. Hipotensión tras la exposición a un alérgeno al que el paciente estaba sensibilizado
-

Tabla V. Criterios clínicos para el diagnóstico de la anafilaxia ⁶.

Estos criterios han sido validados con posterioridad a su publicación, estimándose una sensibilidad del 96,7% y una especificidad del 82,4%, con un valor predictivo negativo del 98,4% ⁸⁵.

El choque anafiláctico se define como aquellos casos de anafilaxia en los que existe afectación cardiovascular con hipotensión ⁸⁶.

La anafilaxia se presenta, en la mayoría de las ocasiones, en forma unifásica, con síntomas que se resuelven y no vuelven a aparecer si no media una nueva exposición al alérgeno. Sin embargo, hasta en un 23% de los casos, puede hacerlo en forma de anafilaxia bifásica; esto es, con una reaparición de los síntomas tras su resolución sin que haya una nueva exposición al factor desencadenante ⁸⁷. Menos frecuentemente, la anafilaxia puede aparecer en forma prolongada, en la que los síntomas se prolongan durante horas, a pesar del tratamiento ⁸⁸ (Figura 3).

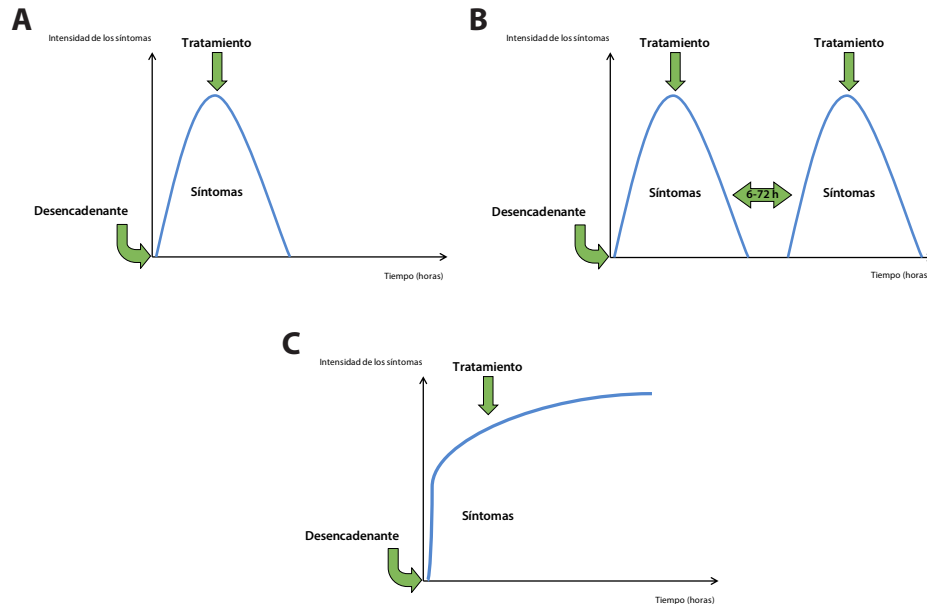


Figura 3. Representación esquemática de las formas de presentación clínica de la anafilaxia. A) Unifásica; B) Bifásica; C) Prolongada.

El diagnóstico del episodio agudo de anafilaxia debe complementarse con la identificación de los factores desencadenantes, llevado a cabo por un especialista en Alergología ⁸⁹. Para ello, es fundamental la realización de una historia clínica detallada, que, en algunos

casos, puede ser suficiente para alcanzar un diagnóstico. Sin embargo, generalmente, debe acompañarse de pruebas diagnósticas como las pruebas cutáneas (intraepidérmicas, intradérmicas, etc), la determinación de niveles de IgE sérica específica, y en ocasiones las pruebas de exposición controlada, especialmente para descartar agentes con bajo nivel de sospecha ¹⁰.

1.6.2 Clasificación de la gravedad de la anafilaxia

Se han propuesto diferentes clasificaciones de la anafilaxia atendiendo a la gravedad de su presentación clínica. Una de las más utilizadas ha sido la realizada por Mueller, en la década de los 60. En ella se clasifica la anafilaxia en cuatro grados, según la repercusión clínica y los aparatos afectados. Esta clasificación se ha correlacionado positivamente con los niveles de triptasa en pacientes con alergia al veneno de himenópteros ⁹⁰.

A finales del siglo XX, el grupo de Ring propuso añadir un quinto grado a la clasificación de Mueller, al que corresponderían los pacientes que presentan bradicardia y/o parada cardiorrespiratoria ⁹¹.

Más recientemente, Brown, basándose en los resultados epidemiológicos de un estudio retrospectivo de 1149 pacientes, ha propuesto una nueva clasificación de las reacciones de hipersensibilidad sistémicas, que es la más utilizada en la actualidad. Las divide en leves, moderadas y graves. El primer grado, leve, se refiere a aquellas reacciones con afectación únicamente cutánea, por lo que no se correspondería con los criterios diagnósticos de anafilaxia de la NIAID/FAAN. El segundo grado, moderado, cuando los síntomas cutáneos se acompañan de afectación respiratoria, gastrointestinal y/o cardiovascular leve. El tercer grado, grave, cuando aparecen signos de afectación cardiovascular grave o hipoxemia ⁹². Recientemente, también se ha correlacionado esta clasificación con los niveles de triptasa sérica durante la anafilaxia, que es mayor cuanto más grave es el episodio de anafilaxia ⁹³.

1.6.3 Diagnóstico de laboratorio

Existen pocas determinaciones analíticas útiles para complementar el diagnóstico clínico de anafilaxia. En la actualidad, únicamente se dispone de la determinación de los

niveles plasmáticos de triptasa total e histamina, o de sus metabolitos en orina. Sin embargo, incluso en las condiciones más favorables, estos niveles pueden ser normales, algo que parece ser más frecuente en la anafilaxia causada por alimentos ^{7,70}.

Mediador	Intervalo óptimo para su detección	Disponibilidad comercial
Mediadores preformados:		
Triptasa (suero/plasma)	15 min-3 h	Sí
Histamina (plasma)	0-30 minutos	Sí
N-metilhistamina (orina 24 horas)	Durante 24 horas	Sí
Quimasa (suero/plasma)	0-24 horas	No
Carboxipeptidasa (suero/plasma)	0-8 horas	No
Heparina (plasma)	Desconocido	No
Mediadores neoformados derivados de lípidos:		
LTE4 (orina 24 horas)	Durante 24 horas	Limitada
PGD2 (orina 24 horas)	Durante 24 horas	Limitada
PAF (suero/plasma)	Desconocido	No
Mediadores neoformados de secreción lenta:		
IL-2	0-10 horas	No
IL-6	0-10 horas	No
IL-10	0-10 horas	No

Tabla VI. Principales mediadores en la anafilaxia ¹⁰⁵.

En la anafilaxia, los mastocitos liberan sus mediadores de forma rápida por exocitosis. La medición de algunos de estos, podrían ser utilizados en el futuro para complementar el diagnóstico de anafilaxia (Tabla VI) ⁹⁴.

Los principales mediadores de la anafilaxia son:

1.6.3.1 Triptasa

La triptasa mastocitaria pertenece a la familia de las serín proteasas ⁹⁵. Es altamente específica de los mastocitos, que la almacenan en sus gránulos secretores, aunque también la contienen, en menor medida, los basófilos ^{96,97}.

Se han descrito tres isoformas de triptasa: alfa, beta y gamma. Las que presentan mayor interés para la anafilaxia son la alfa y la beta. La alfa-triptasa se secreta de forma constitutiva y es una forma inactiva. No está almacenada en los gránulos y es el principal componente de la triptasa basal. Se eleva de forma significativa en los pacientes con mastocitosis. La beta-triptasa se almacena en los gránulos secretores y es la que se libera de forma masiva durante una anafilaxia. Los métodos comercializados para la medición de triptasa sérica no diferencian entre sus isoformas ⁹⁸.

Actualmente, la triptasa es el mejor biomarcador para el diagnóstico de la activación mastocitaria en la anafilaxia ⁹⁹. Sus niveles aumentan entre 15 minutos y 3 horas tras el inicio de la reacción, alcanzando su pico entre la primera y la segunda hora, disminuyendo de forma progresiva con posterioridad ^{37,100} (Figura 4).

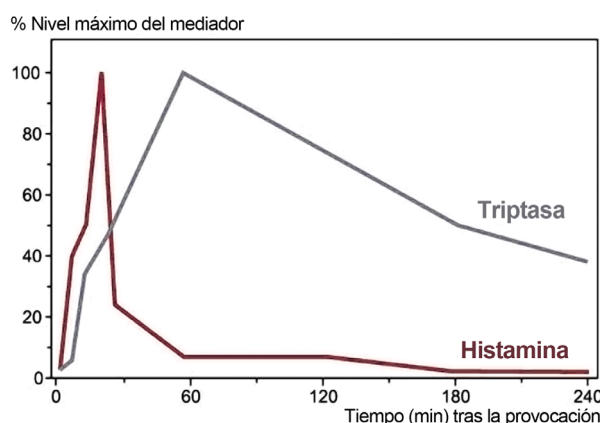


Figura 4. Variación de los niveles séricos de histamina y triptasa en la anafilaxia ⁹⁴.

Para apoyar el diagnóstico de anafilaxia, se recomienda la determinación seriada, con una primera muestra durante la primera evaluación del paciente, otra a las 2-3 horas del comienzo del cuadro y una tercera al menos 48 horas tras la resolución del cuadro, para determinar sus valores basales ^{101,102}.

Los niveles de triptasa sérica basal en individuos sanos son muy estables y su elevación de forma persistente es un criterio para el diagnóstico de alteraciones mastocitarias, como la mastocitosis o los síndromes de activación mastocitaria ¹⁰³, cuya primera manifestación puede ser un episodio de anafilaxia ¹⁰⁴.

Sin embargo, la determinación de triptasa sérica no es un método infalible: en un 40% de los pacientes con anafilaxia, no se demuestran niveles elevados ^{37,93}. Además, aunque la muestra puede conservarse hasta 2 días a temperatura ambiente (18-25°C), la técnica de laboratorio dista mucho de ser rápida, por lo que no es útil para su valoración durante el episodio agudo ¹⁰⁵.

1.6.3.2 Histamina y sus metabolitos

La histamina es el principal mediador de la anafilaxia. Se libera de forma rápida, con un pico en plasma a los 5-10 minutos del inicio del cuadro, que se metaboliza en rápidamente. Su vida media es de entre 15 y 30 minutos, debido a la acción de la N-metiltransferasa y de la diamino oxidasa ⁹⁹. Por este motivo, las muestras de sangre deben ser extraídas de forma precoz, y procesadas inmediatamente a temperaturas de 4°C ⁹⁸. Esto limita su utilidad como marcador de rutina.

Los principales metabolitos de la histamina son la N-metilhistamina y el ácido N-metil-imidazólico. Tienen una vida media mayor que su precursor y se pueden medir en plasma y en orina, donde alcanza niveles detectables a los 30-60 minutos del comienzo de la anafilaxia ⁹⁹ (Figura 4). Los valores normales no excluyen activación mastocitaria ¹⁰⁶, y también pueden tener lugar falsos positivos debido a la ingesta de alimentos ricos en histamina ¹⁰⁷.

1.6.3.3 Otros mediadores preformados

Quimasa

Como la triptasa, la quimasa es una serín proteasa muy específica de los mastocitos, que no es producida por basófilos. Su medición puede dar información sobre la localización del mastocito, número y grado de activación ⁹⁴. Su uso como marcador se limita a diseños experimentales, ya que no existen todavía presentaciones comerciales para su detección ¹⁰⁸.

Se han publicado series de casos, en pacientes con anafilaxia, en los que se han encontrado niveles elevados de quimasa en el suero hasta 24 horas del inicio del cuadro ¹⁰⁹. En un

estudio post-mortem, se demostró una buena correlación entre los niveles de quimasa y los de triptasa ¹¹⁰.

Carboxipeptidasas

Se trata del grupo de enzimas más abundantes en los mastocitos ⁹⁴. Se ha descrito elevación de carboxipeptidasa A3 en el suero o el plasma de pacientes con anafilaxia, hasta 8 horas del inicio del episodio. En un estudio en pacientes con reacciones alérgicas causadas por fármacos, un 70% de los pacientes con niveles normales de triptasa sérica presentaron elevación de carboxipeptidasa, por lo que se perfila también como un buen candidato en el estudio de la anafilaxia ¹¹¹.

Heparina

Investigaciones recientes, han demostrado que la heparina es un mediador segregado por los mastocitos, una de cuyas funciones es la activación de la cascada de la coagulación. A su vez, induce la formación de bradiquinina, que aumentaría la permeabilidad vascular de forma sistémica. Se ha hallado una correlación estadísticamente significativa entre la gravedad de la anafilaxia y los valores de bradiquinina ¹¹².

1.6.3.4 Mediadores neoformados derivados de lípidos

Cisteinil leucotrienos y prostaglandinas

El leucotrieno C4 es el principal producto de la 5-lipooxigenasa en mastocitos y basófilos. Se metaboliza de forma rápida en LTD4 y, posteriormente, en LTE4, que puede ser medido en orina ¹¹³.

La prostaglandina D2 es el principal producto de la ciclooxigenasa de los mastocitos, pero no de los basófilos. Como el LTC4 y la histamina, se metaboliza rápidamente y es difícil objetivar niveles séricos elevados. Sus metabolitos pueden ser medidos en la orina, en pacientes que no estén tomando inhibidores de la ciclooxigenasa ¹¹⁴.

Factor de activación plaquetar (PAF)

El PAF es un fosfolípido proinflamatorio sintetizado y segregado por mastocitos, monocitos y macrófagos ⁷⁵. Su nivel circulante está controlado, en parte, por la actividad de la PAF acetilhidrolasa (PAF-AH), que degrada el PAF con una vida media de 3 a 13 minutos ^{77,115}.

El PAF es un potente mediador, responsable de muchas de las manifestaciones clínicas de la anafilaxia. Se han relacionado los niveles del PAF y de la PAF-AH con la gravedad de la anafilaxia ^{77,116,117}.

1.6.3.5 Mediadores neoformados de secreción lenta

Los mastocitos liberan abundantes citocinas que contribuyen a la reacción anafiláctica. Su papel es especialmente importante en las reacciones bifásicas. La citocina mejor conocida es el TNF- α , pero el número de moléculas que se han demostrado implicadas es cada vez mayor (CCL-1, CCL-7, CCL-8, CCL-11, GM-CSF, M-CSF, IL-1, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, IL-22, etc) ⁹³. IL-2, IL-6 e IL-10 han sido recientemente relacionadas con la gravedad de la anafilaxia ¹¹⁸.

En definitiva, es probable que en el futuro exista la posibilidad de utilizar otros mediadores para confirmar de forma rutinaria el diagnóstico de anafilaxia. Sin embargo, en la actualidad, sólo las determinaciones de triptasa sérica y de histamina y sus metabolitos en suero y orina se pueden realizar con preparados comerciales. Dadas las dificultades que entraña la conservación y procesamiento de las muestras para la detección de histamina, la triptasa es el único mediador que tiene utilidad clínica real.

1.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a que el diagnóstico de la anafilaxia es clínico, es necesario distinguir la anafilaxia de otras entidades cuya presentación puede manifestarse de forma similar. Esto es especialmente relevante en aquellas situaciones en las que no existe afectación cutánea o no se puede obtener una anamnesis adecuada del paciente, debido a una afectación respiratoria y cardiovascular (Tabla VII) ⁷.

1.7.1 Enfermedades con afectación mucocutánea

Urticaria generalizada y/o angioedema

La urticaria y el angioedema pueden ser un síntoma de la anafilaxia, pero también pueden aparecer de forma aislada. En este último caso, la afectación se limitará a la piel, frente a la anafilaxia, que cuenta con afectación de más sistemas. Esta distinción puede ser compleja en los casos en los que exista angioedema de la cavidad orofaríngea, ya que la asfixia causada por éste, puede ser interpretada como una afectación del aparato respiratorio.

El angioedema hereditario, un tipo de angioedema bradikinérgico de etiología no alérgica, con frecuencia puede causar edema de la pared intestinal, cursando con dolor abdominal persistente, vómitos y diarrea, hasta llegar a producir un choque hipovolémico. Para distinguir el angioedema hereditario de la anafilaxia es necesario estudiar los niveles y función de las fracciones C1, C2 y C4 del complemento ^{119,120}.

El angioedema bradikinérgico también lo pueden causar los fármacos del grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) ¹²¹.

<p>Enfermedades con afectación mucocutánea:</p> <p>Urticaria/Angioedema:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Urticaria idiopática. - Déficit de C1 inhibidor hereditario o adquirido. - Angioedema por IECA. <p>Rubefacción o flushing de diferentes causas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome carcinoide. - Síndrome post-menopáusico. - Inducido por alcohol. - Carcinoma medular de tiroides. - VIPomas. - Síndrome del hombre rojo. <p>Enfermedades con afectación respiratoria:</p> <p>Crisis asmáticas.</p> <p>Aspiración de cuerpo extraño.</p> <p>Disfunción de cuerdas vocales.</p> <p>Epiglotitis.</p> <p>Laringoespasma.</p> <p>Embolismo pulmonar agudo.</p>	<p>Enfermedades con afectación cardiovascular:</p> <p>Síncope vasovagal.</p> <p>Otras causas de pérdida de consciencia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Accidente cerebrovascular. - Infarto agudo de miocardio. <p>Otras causas de shock:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Séptico. - Cardiogénico. - Hemorrágico. <p>Síndrome de hiperpermeabilidad capilar generalizada.</p> <p>Otras enfermedades:</p> <p>Crisis de ansiedad.</p> <p>Intoxicaciones alimentarias.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Escombroidosis. - Síndrome del restaurante chino. <p>Feocromocitoma.</p> <p>Trastornos no orgánicos.</p>
---	---

Tabla VII. Diagnóstico diferencial de la anafilaxia. Adaptado de la guía GALAXIA ⁷.

Rubefacción de diferentes causas (flushing)

La rubefacción es la sensación de calor, acompañada de enrojecimiento cutáneo, típicamente en cara, cuello, tercio superior del tórax y miembros superiores. Es un signo común en la anafilaxia, pero también puede deberse a otras causas, como el período perimenopáusico, ciertos fármacos, la ingesta de alcohol (la combinación de ambos, típicamente el efecto disulfiram), el síndrome carcinoide, tumores gastrointestinales como los VIPomas, la mastocitosis o el carcinoma medular de tiroides ⁷.

1.7.2 Enfermedades con afectación respiratoria

Crisis asmática

La disnea, acompañada de tos y estertores sibilantes pueden aparecer en el contexto de la anafilaxia, pero más frecuentemente lo hacen de forma aislada. En aquellos casos que se presenten como una exacerbación asmática tras la exposición a un posible desencadenante exógeno (alimentos, medicamentos, picaduras, etc), se deben buscar otros síntomas de afectación mucocutánea, abdominal o cardiovascular ^{70,88}.

Otras causas de dificultad respiratoria

Otras causas de dificultad respiratoria incluyen la disfunción de cuerdas vocales, la aspiración de cuerpo extraño, la epiglotitis o el tromboembolismo pulmonar ⁷.

1.7.3 Enfermedades con afectación cardiovascular

Síncope vasovagal

El reflejo de Bezold-Jarisch es una de las causas más comunes de pérdida de consciencia. Suele cursar con palidez, diaforesis, debilidad, inestabilidad, mareo, náuseas y bradicardia, pero no asocia eritema, prurito, urticaria, angiodema, disfonía, sibilantes, tos, disnea, dolor abdominal o diarrea ¹²².

Otras causas de pérdida de consciencia brusca

La anafilaxia, al igual que el síndrome coronario agudo, el accidente cerebrovascular o la crisis epiléptica, puede presentarse como una pérdida de consciencia repentina, sin signos o síntomas cutáneos, especialmente en los adultos de mediana edad o de edad avanzada, lo que puede inducir a la confusión entre estos síndromes. Además, en el infarto agudo de miocardio se pueden hallar niveles elevados de triptasa sérica, dificultando más el diagnóstico diferencial ⁷².

Otras causas de choque

El choque se caracteriza por una reducción de perfusión a nivel sistémico, con una disminución del aporte de oxígenos a los tejidos. Existen cuatro mecanismos de choque: el hipovolémico, el cardiogénico, el séptico y el distributivo (por ejemplo, el choque anafiláctico) ⁸⁸.

Síndrome de hiperpermeabilidad capilar generalizado

Se trata de una enfermedad poco frecuente, con frecuencia mortal, que se caracteriza por episodios recurrentes de angioedema, síntomas gastrointestinales y choque con hemoconcentración. Suele asociarse con gammopatías monoclonales. El diagnóstico viene sugerido por la elevación del hematocrito durante un episodio de hipotensión ¹²³.

1.7.4 Otras enfermedades

Crisis de ansiedad

En algunas ocasiones, los ataques de pánico pueden confundirse con una anafilaxia. Estos cuadros, generalmente banales, pueden cursar con sensación subjetiva de falta de aire, taquipnea, hipertensión, sudoración, temblor, palpitaciones, sensación de pérdida de consciencia o de muerte inminente y dolor torácico ¹²⁴.

Sin embargo, el prurito, urticaria, angioedema, ocupación faríngea, sibilantes o hipotensión son poco frecuentes en una crisis de ansiedad ⁷⁰.

Intoxicaciones alimentarias

La intoxicación más frecuentemente referida en el diagnóstico diferencial de la anafilaxia es la escombroidosis ¹²⁵, que tiene lugar a los 15-90 minutos de la ingesta de determinados pescados en mal estado (atún, caballa, sardina). Se caracteriza por la aparición rápida de rubefacción, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, palpitaciones, mareo e incluso hipotensión. No suele acompañarse de urticaria ni prurito. Se debe a los niveles elevados de histamina presentes en el pescado. Puede cursar con elevación de los niveles plasmáticos de histamina, pero no de la triptasa sérica ¹²⁶.

El síndrome del restaurante chino, generalmente atribuido a la sobredosificación de glutamato monosódico, un aditivo alimentario de uso frecuente en la comida preparada en estos establecimientos, se puede confundir también con la anafilaxia. Se caracteriza por la aparición de cefalea, rubefacción, sudoración y parestesias en la boca o en la cara ¹²⁷.

Otras intoxicaciones alimentarias, por microorganismos, o toxinas, suelen cursar con vómitos, dolor abdominal, fiebre y diarrea varias horas tras la ingesta de los alimentos contaminados. Aunque no suelen tener repercusión sistémica, algunas intoxicaciones pueden llegar a producir colapso cardiovascular y a requerir asistencia en una unidad de agudos ¹²⁸.

Feocromocitoma

El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino raro, derivado de la glándula suprarrenal, secretor de catecolaminas. Se asocia clásicamente a episodios de cefalea, sudoración y taquicardia. Lo característico es que produzca hipertensión, aunque se han descrito casos con hipotensión paradójica. Para diagnosticarlo, es necesario determinar los niveles de metanefrinas, ácido vanilmandélico y catecolaminas en el plasma y en la orina de 24 horas, así como la realización de pruebas de imagen ¹²⁹.

Otros trastornos no orgánicos

El síndrome de Münchhausen se presenta en sujetos que, de forma consciente y voluntaria, se provocan síntomas físicos similares a otras enfermedades, en busca de una ga-

nancia secundaria. Estos pacientes pueden simular cuadros parecidos a la anafilaxia, como el estridor de Münchhausen, mediante la aducción voluntaria de las cuerdas vocales ¹³⁰.

1.8 TRATAMIENTO

1.8.1 Medidas generales

La evaluación y el tratamiento precoz son críticos en la anafilaxia, dado que un cuadro aparentemente leve puede evolucionar hacia la afectación cardiovascular y la muerte en minutos ¹³¹. Los puntos principales que se deben tener en cuenta en el manejo inicial son:

- Inspección del paciente, prestando especial atención al ABC (permeabilidad de la vía aérea, respiración espontánea y circulación sanguínea).

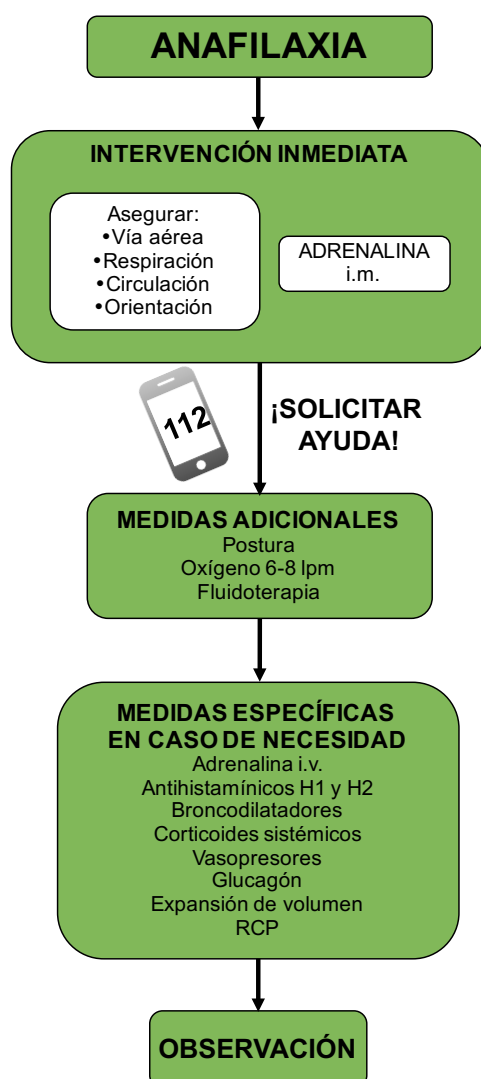


Figura 5. Algoritmo de actuación general en la anafilaxia ¹³³.

- Retirada del antígeno.
- Administración intramuscular de adrenalina.
- Solicitud de ayuda en caso de que se dé en un entorno extrahospitalario.
- Posicionamiento del paciente en decúbito supino o semi-incorporado, con elevación de las extremidades inferiores.
- Suplementación de oxígeno y de fluidos, si fuese preciso.

En caso de que la anafilaxia haya producido una parada cardiorrespiratoria, será necesario aplicar soporte vital básico y avanzado ¹³².

En la Figura 5 se detalla el algoritmo de actuación general en caso de anafilaxia ¹³³.

1.8.2 Tratamiento farmacológico

No se han realizado ensayos clínicos, randomizados y controlados con placebo, para evaluar el tratamiento de los pacientes con anafilaxia. La evidencia que avala el uso de los diferentes fármacos se basa en estudios observacionales, epidemiológicos, estudios farmacológicos, en modelos animales y post-mortem ¹³⁴.

1.8.2.1 Adrenalina

La adrenalina es el fármaco de elección para el tratamiento de la anafilaxia ¹³⁵. El retraso en la administración de adrenalina se ha asociado con mayores tasas de mortalidad ^{136,137}. Por este motivo, parece poco probable que se lleguen a realizar ensayos clínicos que avalen su uso ¹³⁸.

La adrenalina es el único fármaco que actúa revirtiendo la obstrucción de la vía aérea superior e inferior y el colapso cardiovascular ¹³⁹. Lo hace mediante sus efectos agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1, beta-1 y beta-2 ¹⁴⁰.

La adrenalina debe administrarse por vía intramuscular, en la cara anterolateral del muslo (músculo vasto externo), ya que esta vía proporciona un aumento de los niveles plas-

máticos y tisulares más rápido y consistente que la vía subcutánea (Figura 6) ¹⁴¹. Se debe utilizar una preparación de adrenalina en concentración 1:1000 ⁸⁶.

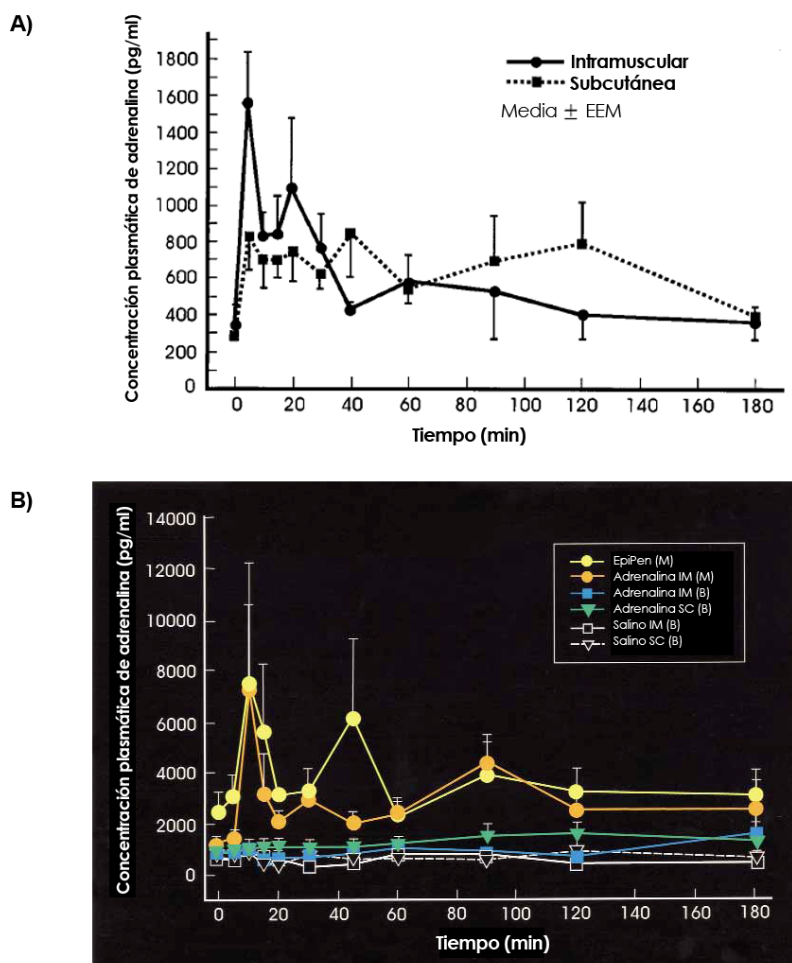


Figura 6. Niveles plasmáticos de adrenalina, según la vía de administración. A) Valores medios de adrenalina a lo largo del tiempo en plasma de 8 niños tras inyección intramuscular (línea continua) y de 9 niños tras inyección subcutánea (línea punteada). Adaptado de Simons ¹⁹². B) Valores medios de adrenalina plasmática medidos a lo largo el tiempo en 13 varones de entre 18 y 35 años, tras recibir adrenalina intramuscular en el muslo con un autoinyector (amarillo), intramuscular en el muslo con jeringuilla (naranja), intramuscular en el brazo con jeringuilla (azul), subcutánea en el brazo (verde), salino intramuscular (blanco continuo), salino subcutáneo en el brazo (blanco punteado). Adaptado de Simons ¹⁹³.

La dosis recomendada de adrenalina para adultos es de 0,3 a 0,5 mg por dosis, que se puede repetir en intervalos de 5 a 15 minutos, en caso de respuesta incompleta. Para los niños, la dosis recomendada es de 0,01 mg por kilogramo de peso ¹⁴².

Existen preparados comerciales, en autoinyectores, que ya incluyen predosificadas la cantidad de 0,15 mg y 0,3 mg, y que son la forma indicada para su uso extrahospitalario. Los pacientes con riesgo de sufrir nuevos episodios de anafilaxia deben recibir una prescripción de al menos un autoinyector de adrenalina domiciliaria y ser entrenados para su uso¹⁴⁰.

En aquellos pacientes que no responden a la administración intramuscular de adrenalina, está indicado el uso del fármaco por vía intravenosa en perfusión lenta. En general, esta administración se debe realizar por personal entrenado en una unidad de agudos, adaptando la velocidad de perfusión a las necesidades y las constantes vitales del paciente, a quien se debe monitorizar la tensión arterial, el ritmo y la función cardíaca¹⁴³.

La administración de adrenalina, a las dosis terapéuticas utilizadas en anafilaxia, pueden producir unos efectos adversos de escasa gravedad: ansiedad, inquietud, cefalea, mareo, palpitaciones, palidez y temblor. Estos síntomas son similares a los que tienen lugar de forma fisiológica en situaciones de tensión por la secreción de adrenalina endógena^{138-140,144}.

De forma menos frecuente, generalmente debido a una sobredosificación y a la administración en bolo intravenoso, la adrenalina puede producir arritmias ventriculares, angina de pecho, infarto miocárdico, edema pulmonar, hipertensión maligna y hemorragia intracraneal^{141,144,145}.

No existen contraindicaciones absolutas para el uso de adrenalina en la anafilaxia. Sin embargo, es recomendable sopesar riesgo-beneficio en casos de pacientes con enfermedad cardiovascular de base, en aquellos en tratamiento con fármacos inhibidores de la monoamino oxidasa (que bloquean el metabolismo de la adrenalina), pacientes con cirugía intracraneal reciente, aneurismas, hipertensión, que estén en tratamiento con derivados anfetamínicos, o que hayan consumido cocaína^{86,89,125,128,135,138,139,141,143,144,146}.

1.8.2.2 Otros fármacos de uso frecuente en la anafilaxia

Glucagón

Los pacientes en tratamiento con fármacos beta-bloqueantes, pueden mostrarse resistentes a los efectos de la adrenalina y presentar hipotensión y bradicardia refractarias.

En esta situación, se debe utilizar glucacón, que tiene efecto cronotrópico e ionotrópico positivos, independientemente de los receptores adrenérgicos beta. Se administra por vía intravenosa en dosis de 20-30 mcg por kilogramo de peso en niños, hasta un máximo de 1 mg, mientras que en adultos se utilizan dosis de 1 a 5 mg. Se pueden repetir cada 5-15 minutos, según la respuesta ¹⁴⁷.

Antihistamínicos H1

Los antihistamínicos no reemplazan el uso de adrenalina. No existe evidencia en la literatura que avale el uso de este grupo farmacológico en la anafilaxia. Sin embargo, son los medicamentos más frecuentemente usados ¹⁴⁸.

Los únicos antihistamínicos comercializados para su aplicación por vía parenteral son los antihistamínicos de primera generación. Los de segunda generación, con menos efectos adversos, sólo están disponible para administración por vía oral ¹⁴⁹.

El uso de los antihistamínicos debería acompañar siempre a la adrenalina, con el único propósito de ayudar en el alivio del prurito y de la urticaria, si la hubiese. Se ha hipotetizado que los beneficios inmediatos sobre otros síntomas no cutáneos, atribuidos a los antihistamínicos, estarían en realidad causados por la producción endógena de adrenalina, y de otros mediadores compensadores (catecolaminas, angiotensina II, endotelina I). Además, el comienzo de acción de los antihistamínicos, incluso de los de primera generación por vía intravenosa, es demasiado lento como para producir ningún beneficio de forma inmediata ¹²⁵.

Antihistamínicos H2

Existe insuficiente evidencia sobre el uso de los antihistamínicos H2 en el tratamiento de la anafilaxia ¹⁵⁰, por lo que no se incluyen en la mayor parte de las guías clínicas. Se puede administrar ranitidina por vía intravenosa, evitando otros como la cimetidina, que puede producir hipotensión si se infunde de forma rápida ¹⁵¹.

Broncodilatadores

El broncoespasmo que puede tener lugar en el contexto de una anafilaxia, se puede beneficiar del uso de agonistas beta-2 adrenérgicos de acción rápida, como el salbutamol, por vía inhalada. Es conveniente tener en cuenta que no tendrán ningún efecto en el alivio o prevención del edema de vías altas, que se trata mediante el efecto alfa-2 adrenérgico de la adrenalina ^{11,86,128,143,146}.

Glucocorticoides

Los efectos de los glucocorticoides no aparecen inmediatamente tras su administración. Por este motivo, estos fármacos no tienen utilidad en el tratamiento inicial de la anafilaxia. Se suelen utilizar con la intención de prevenir las reacciones bifásicas y retardadas ¹⁵².

En caso de iniciar tratamiento con glucocorticoides, se deben administrar a dosis bioequivalentes de metilprednisolona entre 1 y 2 mg por kilogramo de peso, al día y se puede suspender en tres días, sin necesidad de hacerlo de forma escalonada.

1.8.3 Tratamiento etiológico de la anafilaxia

El tratamiento preventivo de la anafilaxia es la evitación de su desencadenante. Sin embargo, en determinadas situaciones, esto conlleva riesgos inaceptables o una merma significativa en la calidad de vida. En estos casos, se puede abordar un tratamiento etiológico. Entre estos tratamientos, cabe destacar:

a) Desensibilización con fármacos

Los pacientes que han sufrido una anafilaxia causada por un medicamento esencial para su tratamiento se pueden beneficiar de la desensibilización medicamentosa. Consiste en la inducción de una tolerancia inmunológica, temporal, frente a antígenos farmacológicos. Se ha podido realizar en reacciones alérgicas de tipo inmediato o no inmediato, y causadas por IgE o por otros mecanismos ¹⁵³.

Es frecuente el empleo de este tratamiento con antibióticos, citostáticos, agentes biológicos o ácido acetilsalicílico, aunque están descritas con muchos otros medicamentos ¹⁵⁴.

b) Inmunoterapia con veneno de himenópteros

La alergia a venenos de himenópteros es una causa frecuente de muerte por anafilaxia. La inmunoterapia con veneno es un tratamiento altamente eficaz y bien tolerado por la mayoría de los pacientes ¹⁵⁵.

La inmunoterapia con venenos de abejas, avispas, abejorros, etc., se administra por vía subcutánea en intervalos de 4 a 12 semanas, utilizando venenos purificados, excepto en el caso de las hormigas rojas, que se utilizan extractos de cuerpo completo ¹⁵⁶.

El efecto adverso más frecuente de la inmunoterapia con veneno de himenópteros son las reacciones locales, pero hasta un 9,3% de los pacientes pueden sufrir reacciones sistémicas asociadas a su administración ¹⁵⁷.

La duración del tratamiento es variable. En algunos casos puede ser necesario mantenerla de por vida ¹⁵⁸.

c) Inmunoterapia oral con alimentos

La alergia a alimentos es una de las causas más importantes de anafilaxia, especialmente en la edad pediátrica ¹⁴⁶, y la inmunoterapia oral con alimentos está cada vez más cerca de convertirse en un tratamiento estándar ¹⁵⁹.

La inmunoterapia oral consiste en la introducción gradual por vía oral de dosis crecientes del alimento al que el paciente está sensibilizado. Este tratamiento suele llevar un largo período de tiempo, generalmente, meses. De esta forma, se intenta conseguir tolerancia oral al alimento, por un mecanismo inmunológico aún no bien dilucidado ¹⁶⁰.

Se han descrito protocolos exitosos con leche, huevo, cacahuete, pescados, trigo, varias frutas y apio ¹⁶¹.

d) Anti-IgE

En la actualidad, el único anticuerpo monoclonal anti-IgE que está comercializado es el omalizumab ¹⁶². Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al dominio

C épsilon 3 de la cadena pesada de la IgE humana libre, y evita que se una a los receptores de alta y baja afinidad (Figura 7). El omalizumab no evita inicialmente la reacción del antígeno a los anticuerpos de membrana de los mastocitos, pero en poco tiempo produce una progresiva internalización de los receptores, reduciendo su expresión en la membrana ¹⁶³.

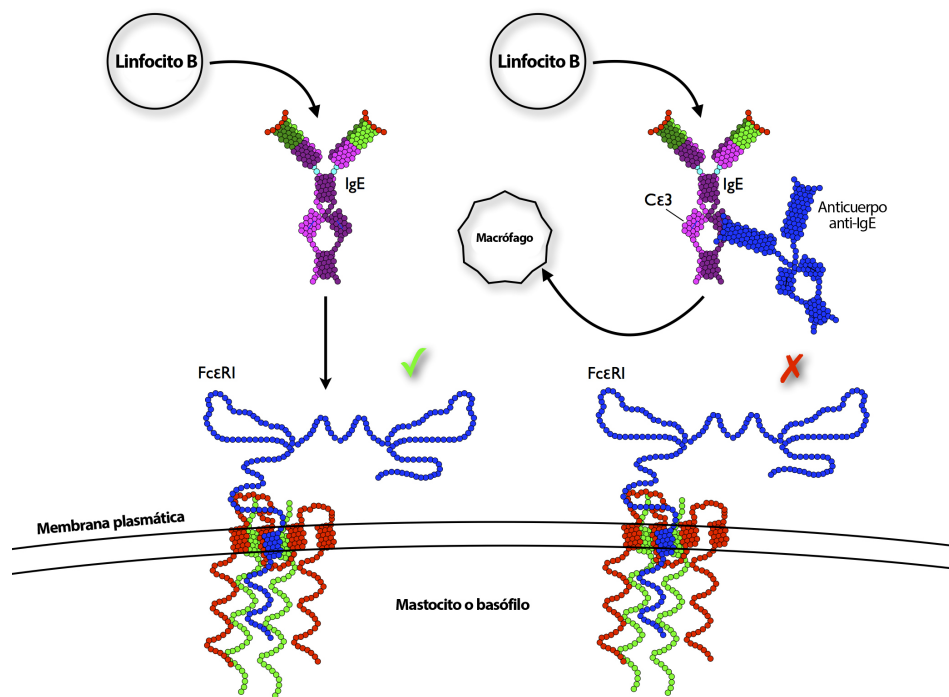


Figura 7. Representación esquemática del mecanismo de acción del anticuerpo monoclonal omalizumab. Adaptado de Sabban ¹⁹¹.

Se han publicado casos que sugieren que el omalizumab puede ser útil para prevenir los episodios de anafilaxia en pacientes alérgicos a alimentos ante exposiciones inadvertidas, como coadyuvante en inmunoterapia oral e incluso en casos de anafilaxia idiopática ¹⁶⁴.

2

Justificación, hipótesis y objetivos

Contenido

2.1	Justificación del estudio.	95
2.2	Hipótesis.	97
2.3	Objetivos.	97

2.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El conocimiento de la epidemiología de la anafilaxia sigue siendo incompleto, y los datos acerca de su incidencia y sus causas son escasos ¹³.

a) Faltan estudios epidemiológicos sobre la enfermedad

A pesar de que la urgencia hospitalaria es el medio donde con más frecuencia se trata la anafilaxia, los datos de incidencia de la anafilaxia en los servicios de urgencias se derivan de estudios basados en búsquedas informáticas en bases de datos, con frecuencia con códigos CIE-9 y CIE-10, que no clasifican correctamente la anafilaxia. Además, suelen realizarse preferentemente en la población adulta.

En España, los estudios epidemiológicos existentes acerca de la anafilaxia son escasos. Se basan en trabajos realizados en las consultas de Alergia y, posteriormente, extrapolados a la población general. No obstante, en los últimos años se han realizado intentos más ambiciosos, desde el punto de vista metodológico, utilizando muestras más representativas de la población general ⁷.

b) Se requieren estudios etiológicos de la anafilaxia

Los datos que se aportan sobre la etiología de la anafilaxia se basan principalmente en el diagnóstico de sospecha en el momento de la atención, sin confirmación posterior, lo que puede inducir a error.

Por tanto, los resultados de este estudio pretenden contribuir a:

1. Conocer la epidemiología de la anafilaxia en Madrid, aportando datos de incidencia en los Servicios de Urgencias de nuestro centro.
2. Conocer el manejo de la anafilaxia en dos puntos claves de su atención sanitaria: la urgencia hospitalaria y la consulta de Alergología

3. Determinar las causas de la anafilaxia después de realizar un estudio alergológico completo, y analizar su diferencia con la observación efectuada en Urgencias.
4. Describir las características diferenciales de la anafilaxia en las edades infantil y adulta.

2.2 HIPÓTESIS

La anafilaxia es una enfermedad infradiagnosticada. Su incidencia, etiología y características son específicas de cada área geográfica y existen escasos estudios realizados en España. Muchos estudios utilizan métodos de reclutamiento inadecuados. Las sospechas etiológicas formuladas en los servicios de urgencias no reflejan fielmente las verdaderas causas de la anafilaxia.

2.3 OBJETIVOS

Principal:

Determinar la incidencia, las características y las causas de la anafilaxia en pacientes adultos y pediátricos que acuden a los Servicios de Urgencias del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, en Madrid.

Secundarios:

- a. Valorar el diagnóstico de la anafilaxia en los Servicios de Urgencias.
- b. Valorar los síntomas y signos más frecuentes en la anafilaxia.
- c. Analizar las diferencias existentes entre la anafilaxia en las edades infantil y adulta.
- d. Evaluar el uso de la adrenalina como tratamiento de la anafilaxia.
- e. Analizar el estudio y manejo de la anafilaxia en el Servicio de Alergología.
- f. Comparar la sospecha etiológica de la anafilaxia en los Servicios de Urgencias con el diagnóstico tras un estudio alérgico.

3

Métodos

Contenido

3.1	Diseño	101
3.2	Pacientes.	101
3.3	Recogida de datos	102
3.4	Protocolo de estudio de anafilaxia en la consulta de Alergia	104
3.5	Evaluación de la gravedad	106
3.6	Análisis estadístico.	107
3.7	Aspectos éticos	108

3.1 DISEÑO

Se diseñó un estudio observacional y descriptivo de los pacientes atendidos por un cuadro de anafilaxia en los Servicios de Urgencias general y pediátrica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Este centro es el de referencia para una población de 650.000 habitantes. En la Sección de Urgencias de Pediatría se atiende a los pacientes desde su nacimiento hasta los 15 años de edad, a partir de la cual deben consultar en el Servicio de Urgencias.

La primera parte del estudio se realizó en el Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, durante el período comprendido entre mayo de 2009 y mayo de 2010.

La segunda parte del estudio se realizó en la Sección de Urgencias de Pediatría del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, durante el período comprendido entre marzo de 2012 y marzo de 2014.

3.2 PACIENTES

Criterios de inclusión:

Se incluyeron en el estudio los pacientes admitidos en los servicios de urgencias del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, que cumplieran los criterios de anafilaxia de la Red de Alergia Alimentaria y Anafilaxia (*Food Allergy and Anaphylaxis Network*) norteamericana (Tabla V), durante los períodos de estudio.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron aquellos pacientes que desarrollaron un episodio de anafilaxia en el centro durante su atención por otro motivo.

3.3 RECOGIDA DE DATOS

El Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario Gregorio Marañón se articula en torno a dos grandes zonas: el área de pacientes ambulatorios y el área de observación, donde se atiende a aquellos pacientes que requieren un seguimiento más exhaustivo debido a su enfermedad y a su gravedad, o la realización de determinadas técnicas diagnósticas. Existe, asimismo, una unidad de cuidados intermedios, denominada Unidad de Alta Dependencia.

La Sección de Urgencias de Pediatría también está dividida en el área de pacientes ambulatorios y el de observación, con criterios similares a los de adultos. En aquellos casos que requieren una observación más prolongada o la realización de determinados procedimientos, pueden ser ingresados en la planta de Pediatría o en la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

En el Servicio de Urgencias de adultos, un especialista en Alergología, de un grupo de cinco, revisaron, diariamente, manualmente y de forma minuciosa, todos los informes emitidos por el Servicio de Urgencias en su sección de urgencias médicas. Se revisaron en su totalidad también todos los informes emitidos en las secciones no médicas, sólo si el diagnóstico tenía alguna relación con enfermedades alérgicas. Asimismo, semanalmente, un investigador acudía a la Unidad de Alta Dependencia y a la Unidad de Cuidados Intensivos para comprobar si se había atendido a algún paciente con anafilaxia, procedente del Servicio de Urgencias.

En el segundo estudio, dado que el archivo ya estaba informatizado, se realizó una búsqueda entre todos los informes emitidos por la Sección de Urgencias de Pediatría, incluyendo los ingresos en planta y en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica. Se utilizó un listado de cadenas alfabéticas, previamente validado en nuestro país (Tabla VIII). Posteriormente, se revisaron manualmente y leyeron en su totalidad todos los informes que resultaron de dicha búsqueda, por parte de un especialista de Alergología, de un grupo de cinco.

En ambos casos, los informes que fueron seleccionados por el primer revisor fueron reevaluados por un segundo especialista en Alergología. Aquellos en los que el cumplimiento de los criterios de admisión era dudoso, se solicitó la intervención de un tercer revisor y se aplicó el criterio mayoritario.

anafla	eritema
urtica	edem
hipersensibili	medica
reacc	picadu
alerg	avispa
advers	

Tabla VIII. Cadenas alfabéticas utilizadas para el cribaje de las historias clínicas de la Sección de Urgencias de Pediatría del Hospital General Universitario Gregorio Marañón ³⁵.

Los datos se registraron en una base de datos anonimizada. Se incluyeron fecha de nacimiento, sexo, antecedentes personales de alergia, signos y síntomas referidos por el paciente clasificados por sistemas, tensión arterial, frecuencia cardíaca, auscultación cardiopulmonar, lesiones cutáneas y nivel de consciencia. La edad de los pacientes pediátricos se clasificó según las etapas de desarrollo descritas clásicamente en la infancia, en función del desarrollo psicomotor y social de los niños ¹⁶⁵. Se recogió el desencadenante de la anafilaxia sospechado por el paciente y por el médico de urgencias, el tratamiento recibido durante su atención y la prescripción al alta. En el caso de la adrenalina, se registró la vía de administración. Se incluyó, asimismo, el área de Urgencias donde fueron atendidos y su destino tras el tratamiento (domicilio, hospitalización y, en el segundo caso, la unidad), así como la derivación a atención especializada.

Se revisó si había sido atendido en el Servicio de Alergología con posterioridad al cuadro. En caso afirmativo, se revisó de forma exhaustiva la historia clínica del estudio alergológico. Se recogieron los datos de la anamnesis, resultados de pruebas cutáneas, de exposición y de determinaciones analíticas (IgE total y específica, hemograma, bioquímica, catecolaminas en orina y determinación de triptasa sérica basal, según se hubiese juzgado necesario en cada caso por parte del alergólogo responsable).

3.4 PROTOCOLO DE ESTUDIO DE ANAFILAXIA EN LA CONSULTA DE ALERGIA

HISTORIA CLINICA

- 1.- Síntomas: Cutáneos, respiratorios, digestivos-abdominales, neurológicos, cardiovasculares.
- 2.- Duración y medicación utilizada para controlar el cuadro. Indicar si precisó asistencia en Urgencias (pedir informe) y si tuvo rebrotes posteriores.
- 3.- Historia de cuadros previos, frecuencia de aparición, hora del día y lugar en el que aparecen.
- 4.- Etiología: incluir desde 24 horas antes. Tiempo de latencia.

Alimentos: Crudos, cocinados, envasados.

 Casa o restaurante.

 Manipulación con látex o contaminación por otros alimentos.

 Alimentos ocultos.

 Aditivos.

 Chucherías.

 Productos marinos: pensar en *Anisakis simplex*.

 En personas muy sensibilizadas hay que tener en cuenta que los vapores de cocción o el contacto con el alimento pueden desencadenar los síntomas.

Fármacos y productos de parafarmacia.

Picaduras de insectos.

Látex.

Actividad sexual.

Ejercicio, frío, calor.

Inmunoterapia.

Otros.

Si presenta lesiones de Urticaria Pigmentosa, si el cuadro presenta un componente vascular importante, flushing, visceromegalias o si el SIGNO de DARIER es positivo, pensar en Mastocitosis

5.- Desencadenantes asociados: ejercicio + alimentos, AINE + alimentos, ejercicio + AINE, Estrés + alimentos, alcohol + alimentos, fiebre + alimentos.

6.- Antecedentes personales, con especial mención: asma, enfermedades cardiovasculares, mastocitosis, enfermedades psiquiátricas, tratamiento basal, sobre todo si toma IECA, ARA-II, Beta o Alfa- bloqueantes, IMAO y Antidepresivos Tricíclicos y AINE.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

1. Existe agente sospechoso

- Triptasa sérica.

- Pruebas cutáneas:

Alimentos: Prick con el antígeno comercial, el alimento fresco/cocinado o preparado en el laboratorio.

Insectos: Prick e I.D.

Frío: Test del cubito de hielo.

- Determinación de IgE total y específica.

- Provocación: según la gravedad y la necesidad de confirmación.

- Test de esfuerzo en caso de sospecha de anafilaxia por esfuerzo mediada o no por alimentos. El médico responsable ideará la forma y lugar de realización. Si existen dos factores asociados: si no se ha confirmado tolerancia de uno de ellos, hacer primero por separado y luego asociados.

2. No existe agente sospechoso

- Plantear diagnóstico diferencial.

- Solicitarle un diario de síntomas, si presentase un nuevo cuadro de anafilaxia.

- Hemograma y VSG.

- Bioquímica que incluya función hepática.

- Espectro electroforético.

- Serotonina en sangre.

- Triptasa sérica (si elevada, se repite para confirmar, y después se pide una densitometría, ECO abdominal y se pone en contacto con la Red de Mastocitosis).

- 5-Hidroxindolacético orina de 24 horas.

- Catecolaminas orina de 24 horas.

- Ácido vanilmandélico orina de 24 horas.

- IgE específica y serología frente a *Anisakis simplex*, *Echinococcus*, *Ascaris*.
- IgA en caso de reacciones transfusionales.
- Serología a *Echinococcus*.
- Prick a alimentos sobre todo frutos secos, *Anisakis simplex*, especias, crustáceos, frutas, látex, soja, legumbres, cereales (incluyendo ω -5-gliadina). No pedir a los alimentos que claramente tolera el enfermo.

3. Si la historia es dudosa

Se puede dar una nota para que el enfermo vaya a Urgencias durante uno de los episodios y se le extraiga suero para cuantificar niveles de triptasa. Posteriormente, extraer suero para los niveles basales

RECOMENDACIONES

Valorar la necesidad de llevar siempre adrenalina precargada (Altellus, Jext). Valorar la necesidad de suspender IECA, ARA-II, beta y alfa bloqueantes.

REVISIONES Y ALTA

- Si la anafilaxia se ha producido por una causa clara y evitable: alta.
- Si el diagnóstico es dudoso, se trata de una anafilaxia idiopática o física o el agente causal no es fácilmente evitable: revisión a los 3, 6 y 12 meses, para ajustar tratamiento y valorar iniciar tratamiento preventivo con corticoides. Pautar siempre adrenalina precargada y explicación de su uso.
- En hipersensibilidad a veneno de himenópteros, IT y revisiones anuales. Pautar siempre adrenalina precargada y explicación de su uso.
- Si hay dos desencadenantes asociados, revisiones anuales. Pautar siempre adrenalina precargada y explicación de su uso.

3.5 EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD

Los episodios de anafilaxia fueron clasificados de acuerdo a su gravedad. Se definió como “anafilaxia grave” aquellos cuadros que cumplieran los criterios descritos por Brown y colaboradores (Tabla IX).

Se consideró que presentaban hipotensión arterial aquellos pacientes con tensión arterial sistólica < 80 mmHg en niños menores de un año de edad, tensión arterial sistó-

lica < doble de la edad + 70 mmHg en niños entre 1 y 11 años ó tensión arterial sistólica < 90 mmHg en niños mayores de 11 años, adolescentes y adultos ¹²⁵.

Se definió taquicardia como frecuencia cardíaca mayor a 180 lpm en niños de menores de 1 año de edad, 140 lpm entre 1 y 2 años, 120 a los 3 años, 115 entre los 3 y los 15 años y mayor a 100 lpm en adolescentes y adultos ¹²⁵.

Dentro del grupo de pacientes que tenían criterios de gravedad, se clasificó como shock anafiláctico a aquellos que presentaban hipoxemia o signos de hipoperfusión periférica (hipotensión o pérdida de consciencia sin medición de tensión arterial).

Grado	Definido por
Leve	Eritema generalizado, urticaria, angioedema.
Moderado	Disnea, estridor, sibilantes, náuseas, vómitos, mareo, diaforesis, ocupación faríngea, opresión torácica, dolor abdominal.
Grave	Cianosis o SatO ₂ ≤ 92%, hipotensión, confusión, pérdida de consciencia, incontinencia.

Tabla IX. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad, según la gravedad. Adaptado de Brown y cols. ⁹²

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el paquete de software SPSS[®] versión 16 para Windows[®] (SPSS Inc, Chicago IL, EE. UU.), Graphpad Prism[®] 5 para Windows[®] (GraphPad Software, La Jolla, California, EE. UU.) y Microsoft Excel[®] 2003 (Microsoft Corp, Redmond, Washington, EE. UU.).

Las variables cuantitativas se expresaron en forma de mediana y rango intercuartílico (RIC), mientras que las variables cualitativas se representaron en forma de frecuencia y porcentaje.

Las variables categóricas se analizaron utilizando la prueba de la χ^2 , el test exacto de Fisher y la Q de Cochran. Para las variables cuantitativas se hizo uso de la prueba de la U de Mann-Whitney y el análisis de la varianza de Kruskal-Wallis.

Se calculó el coeficiente κ de Cohen para evaluar el grado de acuerdo entre observadores independientes. El valor de κ fue interpretado en base a la escala de Altman (Tabla X).

Se utilizó la regresión logística binomial para analizar variables cuantitativas independientes.

Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando se obtuvo una $p < 0,05$.

Valor de κ	Fuerza de concordancia
<0,20	Pobre
0,21-0,40	Débil
0,41-0,60	Moderada
0,61-0,80	Buena
0,81-1,00	Muy buena

Tabla X. Escala de Altman para la interpretación del índice κ ¹⁹⁰.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de nuestro centro, con el código de expediente 299/13 para el período de inclusión de adultos y con el código de expediente 86/15 para el período de inclusión de niños.

4

Resultados

Contenido

4.1	La anafilaxia en el servicio de urgencias	111
4.1.1	Incidencia de la anafilaxia en los servicios de urgencias.	111
4.1.2	Datos demográficos de la población	112
4.1.3	Presentación clínica de la anafilaxia.	114
4.1.4	Diagnóstico de la anafilaxia en el servicio de urgencias	116
4.1.5	Causas de la anafilaxia en el servicio de urgencias	118
4.1.6	Tratamiento de la anafilaxia.	120
4.1.7	Derivación a atención especializada	123
4.2	Estudio en el servicio de alergología	124
4.2.1	Descripción de los pacientes estudiados en el servicio de alergología. .	124
4.2.2	Métodos diagnósticos.	126
4.2.3	Las causas de la anafilaxia	129
4.2.4	Prescripción de adrenalina autoinyectable en la consulta de alergia . .	135

4.1 LA ANAFILAXIA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

4.1.1 Incidencia de la anafilaxia en los servicios de urgencias

Durante el primer período del estudio, se revisaron las historias de los 145.824 pacientes que fueron atendidas en el Servicio de Urgencias de adultos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Entre ellos, 116 casos presentaban criterios diagnósticos de anafilaxia, obteniéndose una incidencia acumulada de 80 casos por cada 100.000 pacientes admitidos (0,08%) (Figura 8).

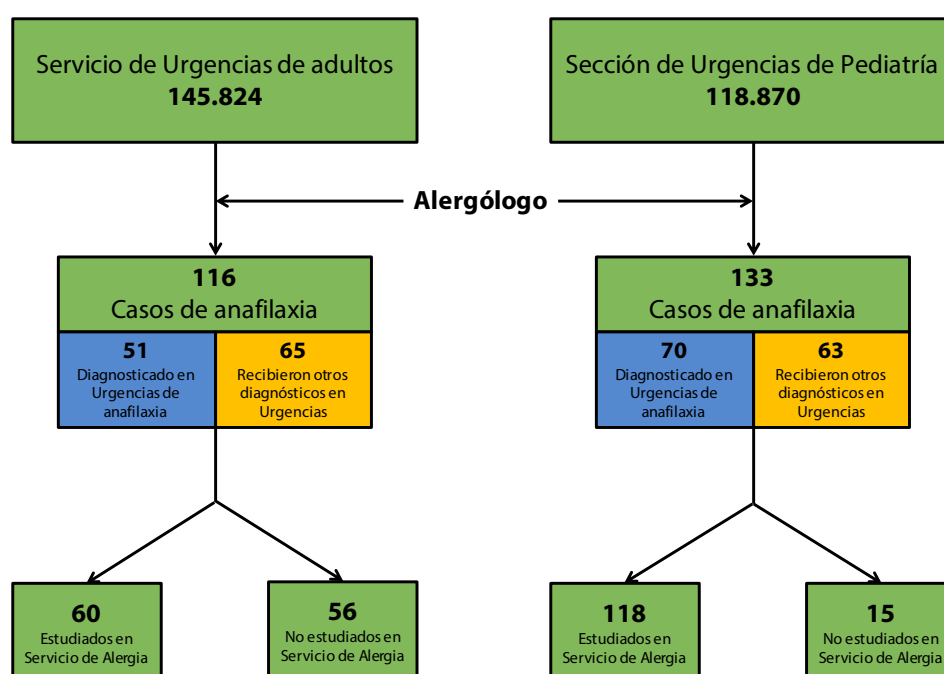


Figura 8. Algoritmo del estudio.

Estos 116 casos se presentaron en 111 pacientes, ya que cinco de ellos fueron atendidos en dos ocasiones por ambos episodios de anafilaxia.

Durante el segundo período del estudio, se atendieron 111.870 pacientes en la Sección de Urgencias de Pediatría a lo largo de dos años. Se detectaron 133 casos de anafilaxia, con una incidencia acumulada de 12 casos por cada 10.000 pacientes admitidos (0,12%) (Figura 8).

Estos 133 casos los presentaron 114 pacientes, ya que 12 de ellos precisaron ser atendidos en más de una ocasión.

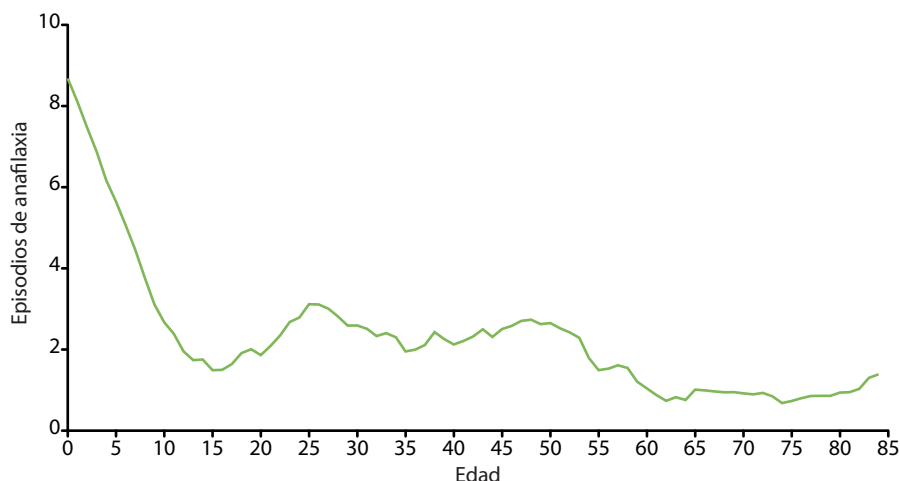


Figura 9. Presentación de casos de anafilaxia, según la edad. Los valores de los pacientes pediátricos representan la media de los dos años.

La diferencia entre la incidencia hallada en adultos y niños fue estadísticamente significativa (0,08% vs 0,12%, $p=0,002$) (Figura 9).

4.1.2 Datos demográficos de la población

La población de adultos comprendía 55 mujeres y 56 hombres, con una mediana de edad de 42,7 años (RIC: 24,5; rango 18-84). El 77,5% se encontraba entre 21 y 60 años (Figura 10). La tercera y cuarta décadas fueron los períodos con mayor frecuencia de anafilaxia (48 casos).

La población pediátrica, estaba formada por 59 niñas y 55 niños, con una mediana de edad de 4,25 años (RIC: 6,7; rango 0-15). El 36% de los casos de anafilaxia se produjo en los tres primeros años de vida, y los primeros doce meses fue la edad con mayor frecuencia de anafilaxia. Se ha detallado la distribución por grupos de edad en la Figura 10.

Según la anamnesis recogida en el Servicio de Urgencias, 58 (52,3%) adultos presentaban antecedentes de alergia, de los cuales 24 (21,6%) referían antecedentes de atopia. De los pacientes en edad pediátrica, 95 (71,4%) tenían antecedentes de alergia, de los cuales 92

(69,2%) eran atópicos. El 67,1% de los niños atendidos tenían antecedentes de alergia a alimentos (Tabla XI).

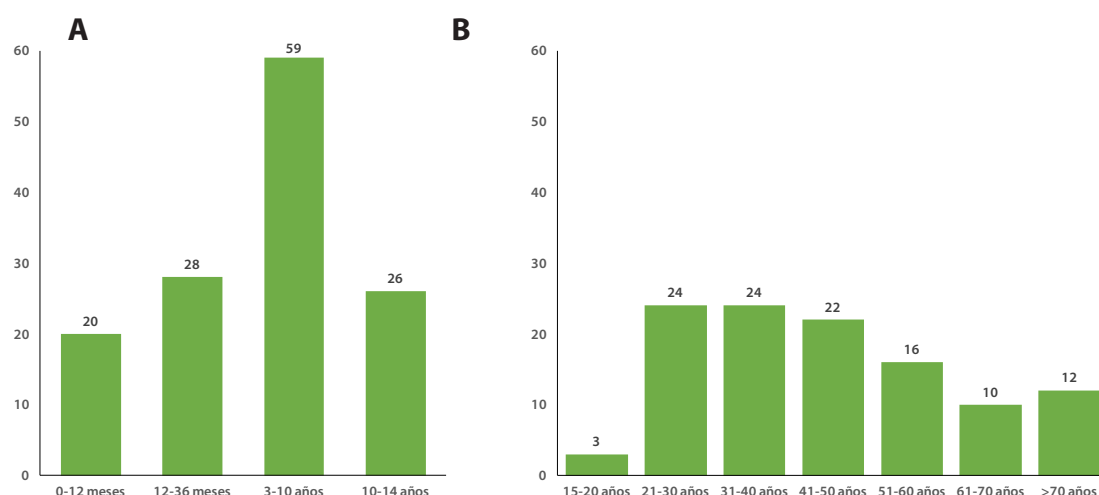


Figura 10. Distribución por grupos de edad de los pacientes con anafilaxia. A) Niños; B) Adultos.

Los pacientes pediátricos presentaban una frecuencia mayor de antecedentes de atopia que los adultos, especialmente por la alergia a alimentos (61,7% vs 13,8%, $p < 0,0001$) y la dermatitis atópica (11,3% vs 0,9%, $p = 0,002$). Los pacientes en edad adulta tenían con mayor frecuencia alergia a fármacos (20,7% vs 0%, $p < 0,0001$).

	Adultos (n=116)	Niños (n=133)	p
Incidencia	0,08%	0,12%	0,002
Sexo			0,34
- Masculino	59 (50,9%)	59 (44,4%)	-
- Femenino	57 (49,1%)	74 (56,7%)	-
Edad (años):			-
- Mediana (RIC).	42,7 (24,5)	4,3 (6,7)	
- Media (DE)	44,4 (17,4)	5,5 (4,3)	
Antecedentes personales:			
Atopia	24 (19,8%)	92 (69,2%)	<0,0001
- Rinoconjuntivitis	13 (11,2%)	8 (6%)	0,21
- Asma	17 (14,7%)	17 (12,8%)	0,81
- Dermatitis atópica	1 (0,9%)	15 (11,3%)	0,002
- Alergia a alimentos	16 (13,8%)	82 (61,7%)	<0,0001
Alergia a Fármacos	24 (20,7%)	0	<0,0001
Otros antecedentes alérgicos	11 (9,5%)	0	0,0009

Tabla XI. Características de los pacientes estudiados.

4.1.3 Presentación clínica de la anafilaxia

4.1.3.1 Signos y síntomas de la anafilaxia

La afectación cutáneo-mucosa fue la más frecuente entre los casos de anafilaxia en ambas poblaciones. Se presentó en 114 adultos (98,3%), seguida de manifestaciones del aparato respiratorio en 92 casos (79,3%) y del cardiovascular en 40 (34,5%). En la población infantil, apareció clínica cutánea en 127 (95,5%), seguida de síntomas respiratorios (76,7%) y gastrointestinales (52,6%). Estos datos se reflejan más detalladamente en la Tabla XII.

Globalmente, la afectación gastrointestinal fue más común en los niños (52,6% vs 31%, $p=0,0006$), quienes presentaron con más frecuencia náuseas o vómitos (34,6% vs 22,4%, $p=0,03$), aunque los adultos solían aquejar más dolor abdominal (28,4% vs 16,5%, $p=0,02$).

Se objetivó edema laríngeo con mucha más frecuencia en los pacientes adultos (44,8% vs 3,8%, $p<0,0001$).

	Adultos (n=116)	Niños (n=133)	p
CUTÁNEO-MUCOSOS	114 (98,3%)	127 (95,5%)	0,29
- Angioedema	62 (53,4%)	68 (51,1%)	0,72
- Urticaria	59 (50,9%)	82 (61,7%)	0,08
- Prurito	39 (33,6%)	51 (38,3%)	0,44
- Rubefacción	25 (21,6%)	45 (33,8%)	0,03
RESPIRATORIOS	92 (79,3%)	102 (76,7%)	0,62
- Disnea	74 (63,8%)	66 (49,6%)	0,02
- Edema laríngeo	52 (44,8%)	5 (3,8%)	<0,0001
- Sibilancias	17 (14,7%)	39 (29,3%)	0,006
- SatO ₂ < 92%	17 (14,7%)	12 (9%)	0,17
- Cianosis	1 (0,9%)	5 (3,8%)	0,22
ABDOMINAL	36 (31%)	70 (52,6%)	0,0006
- Dolor abdominal	33 (28,4%)	22 (16,5%)	0,02
- Náuseas o vómitos	26 (22,4%)	46 (34,6%)	0,03
- Diarrea	4 (3,4%)	7 (5,3%)	0,49
CARDIOVASCULAR	40 (34,5%)	30 (22,6%)	0,03
- Taquicardia	20 (17,2%)	21 (15,8%)	0,76
- Hipotensión arterial	14 (12,1%)	7 (5,3%)	0,053
- Inestabilidad, mareo	13 (11,2%)	8 (6%)	0,14
- Pérdida de consciencia	13 (11,2%)	1 (0,8%)	0,0004
- Dolor torácico	9 (7,8%)	0	0,0009

Tabla XII. Manifestaciones clínicas de los pacientes con anafilaxia.

Los pacientes adultos, presentaron afectación cardiovascular en mayor número de ocasiones que los niños (34,5% vs 22,6%, $p=0,03$), especialmente pérdida de consciencia (11,2% vs 0,8%, $p=0,0004$) y dolor torácico (7,8% vs 0%, $p=0,0009$).

4.1.3.2 Gravedad de la anafilaxia

Se consideraron como signos de gravedad los clasificados por Brown ⁹². Se denominó shock anafiláctico a aquellos cuadros que presentaban signos de hipoperfusión (hipotensión arterial o pérdida de consciencia en aquellos casos en que no se había recogido cifras de tensión arterial).

Las constantes vitales no estaban detalladas en todas las historias clínicas. Entre los pacientes en edad adulta, se habían reflejado cifras de tensión arterial en el 92,2% de los casos, la frecuencia cardíaca en el 89,6% y la saturación arterial de oxígeno en el 67,2%. En cuanto al grupo pediátrico, se habían constatado valores de tensión arterial en el 68,4%, de frecuencia cardíaca en el 85% y de saturación arterial de oxígeno en el 84,2%.

En la población adulta, se hallaron signos de gravedad en 29 casos (25%) y signos de shock anafiláctico en 23 de ellos (19,8%) (Tabla XIII). Uno de los pacientes requirió ingreso en la Unidad Coronaria por presentar dolor torácico y cambios electrocardiográficos compatibles con isquemia miocárdica (síndrome de Kounis).

Signo	Adultos (n=29)	Niños (n=19)	p
Hipotensión	14 (48,3%)	7 (36,8%)	0,053
Mareo	13 (44,8%)	8 (42,1%)	0,14
Pérdida de consciencia	13 (44,8%)	1 (5,3%)	0,0004
SatO ₂ < 92%	17 (58,6%)	12 (63,2%)	0,17
Cianosis	1 (3,4%)	5 (26,3%)	0,22

Tabla XIII. Signos que definieron los casos con gravedad y choque anafiláctico.

Entre la población pediátrica, aparecieron signos de gravedad en 19 casos (14,3%) y de shock anafiláctico, sólo en 8 de ellos (6%) (Tabla XIII).

En la población adulta, se presentaron más casos con signos de gravedad (25%), que en la edad pediátrica (14,3%) ($p=0,04$).

Durante los períodos de estudio no se registró ningún fallecimiento causado por anafilaxia.

4.1.4 Diagnóstico de la anafilaxia en el servicio de urgencias

Todos los pacientes incluidos en este estudio presentaban criterios diagnósticos de anafilaxia, según la definición de la NIAID/FAAN, posteriormente adoptada por la Academia Europea de Asma, Alergia e Inmunología Clínica, la Organización Mundial de la Alergia y la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. La evaluación de estos criterios fue realizada por especialistas en Alergología.

De los 116 casos de pacientes adultos que fueron atendidos por anafilaxia, sólo 51 (44%) habían recibido el diagnóstico de anafilaxia por parte de los facultativos del Servicio de Urgencias que les asistieron. Al resto, se les había denominado “reacción alérgica” (35,3%), “urticaria” (6,9%), “angioedema” (5,1%), “síncope” (2,6%), “crisis asmática” (0,9%), “clínica gastrointestinal con eritema y prurito” (0,9%) y “alta voluntaria” (0,9%) (Tabla XIV). Entre los casos diagnosticados de anafilaxia, 8 (15,7%) fueron denominados shock anafiláctico, aunque según la historia clínica, 23 pacientes presentaban signos objetivos de shock anafiláctico durante su asistencia.

Diagnóstico emitido	Adultos (%)	Niños (%)
Anafilaxia	51 (44%)	70 (52,6%)
Shock anafiláctico	8 (6,9%)	0
No anafilaxia	65 (56%)	63 (47,4%)
Reacción alérgica	41 (35,3%)	19 (14,3%)
Urticaria	8 (6,9%)	21 (15,8%)
Angioedema	6 (5,1%)	16 (12%)
Otros	6 (5,1%)	7 (5,3%)
Sin diagnóstico	4 (3,4%)	0

Tabla XIV. Términos utilizados para el diagnóstico de anafilaxia.

La denominación de “anafilaxia” por parte del médico de urgencias, se realizó independientemente de la existencia de signos de gravedad. El 33,3% de los pacientes diagnosticados de anafilaxia y el 18,5% de los no diagnosticados presentaron un cuadro grave ($p=0,09$).

Cincuenta y tres pacientes (45,7%) fueron atendidos y tratados exclusivamente en el área de pacientes ambulatorios, recibiendo desde allí el alta médica. Recibieron tratamiento en observación 63 (54,3%). Seis (5,17%) pacientes fueron ingresados: tres en la Unidad de Cuidados Intensivos, uno en la Unidad de Alta Dependencia, uno en la Unidad Coronaria y uno en planta.

De los 63 pacientes que fueron atendidos en el área de observación, 45 (71,4%) habían sido reconocidos como anafilaxia. Este número fue significativamente mayor que los que recibieron atención ambulatoria (71,4% vs 11,3%, $p<0,0001$).

Entre los 133 casos de niños que consultaron por anafilaxia en la Sección de Urgencias de Pediatría, 70 (52,6%) fueron diagnosticados de anafilaxia. Esta proporción no difirió estadísticamente de la de los adultos (52,6% vs 44%, $p=0,17$). Como alternativa, “urticaria” (15,8%), “reacción alérgica” (14,3%), “angioedema” (12%), “alergia” (3%), “broncoespasmo” (0,8%), “presíncope” (0,8%) y “vómitos” (0,8%) fueron los diagnósticos del resto de pacientes. En ninguno de los pacientes se especificó el diagnóstico de shock anafiláctico, si bien 8 de ellos presentaban signos objetivos de shock.

En el caso de los pacientes pediátricos, el diagnóstico de anafilaxia fue asignado más frecuentemente a aquellos que presentaban signos de gravedad (88,9% vs 50%, $p=0,03$).

En la Sección de Urgencias de Pediatría, todos los pacientes fueron mantenidos varias horas en observación. Con posterioridad, 18 (12,8%) fueron ingresados en la planta de Pediatría para prolongar dicha observación. Uno de ellos precisó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría. Se trataba de un paciente con shock anafiláctico, que recibió varias dosis de adrenalina, con mala respuesta.

Los pacientes ingresados presentaron signos de gravedad (23,5% vs 4,3%, $p=0,002$) y recibieron adrenalina (88,2% vs 37,1%, $p<0,0001$) con más frecuencia que aquellos que fueron dados de alta a su domicilio.

4.1.5 Causas de la anafilaxia en el servicio de urgencias

La sospecha etiológica manifestada por el paciente a su llegada al Servicio de Urgencias, no coincidía en todos los casos con la referida en el informe por el médico ni, consecuentemente, con las recomendaciones de evitación que recibió el paciente al alta.

Causa	Sospechado por el paciente (%)	Sospechado por el médico de urgencias (%)	p
Alimentos	57 (49,1%)	20 (17,2%)	<0,0001
- Pescado	16 (28,1%)	3 (15%)	0,001
- Marisco	12 (21,1%)	5 (25%)	0,07
- Frutas	8 (14%)	4 (20%)	0,22
- Frutos secos	4 (7%)	3 (15%)	0,9
- Otros alimentos	17 (29,8%)	5 (25%)	0,005
Fármacos	46 (39,7%)	39 (33,6%)	0,16
- AINE	21 (45,7%)	17 (43,6%)	0,43
- Betalactámicos	13 (28,3%)	13 (33,3%)	1
- Otros fármacos	12 (26%)	9 (23,1%)	0,47
<i>Anisakis simplex</i>	0	5 (4,3%)	0,06
Himenópteros	2 (1,7%)	2 (1,7%)	1
Otros	2 (1,7%)	0	0,49
Desconocido	10 (8,6%)	50 (43,1%)	<0,0001

Tabla XV. Desencadenantes de la anafilaxia sospechados por los pacientes adultos y por el médico de urgencias en el informe. $\kappa=0,56$ (IC95% 0,46-0,65; $p<0,0001$)

Así, en el grupo de pacientes adultos, el desencadenante más frecuente de la anafilaxia sospechado por el paciente, fueron los alimentos (49,1%), principalmente pescados, seguidos de los fármacos (39,7%), siendo los antiinflamatorios no esteroideos el grupo de medicamentos que más frecuentemente se mencionó. Sólo 10 casos no expresaron ninguna sospecha etiológica (Tabla XV).

Sin embargo, los médicos del Servicio de Urgencias de adultos, reflejaron como principal causa de la anafilaxia los fármacos (33,6%), seguida de los alimentos (17,2%). Se reflejó el *Anisakis simplex* como posible causa de la anafilaxia en 5 casos, y se dejó al 43,1% de los pacientes sin una clara sospecha etiológica (Tabla XV).

La sospecha del paciente y la del médico de urgencias coincidió en el 58,6% de los casos. El nivel de concordancia fue moderado, con una κ de 0,56 (IC95% 0,46-0,65; $p < 0,0001$).

En el grupo de pacientes atendidos por anafilaxia en la Sección de Urgencias de Pediatría, la variedad de los posibles desencadenantes fue menor. El grupo etiológico más frecuentemente manifestado por los pacientes o sus padres fueron los alimentos (88%), principalmente la leche, los huevo y los frutos secos. Sólo un 10,5% de los pacientes no sospecharon la causa de la anafilaxia.

Los alimentos coincidieron con la sospecha más frecuentemente reflejada por los pediatras (66,2%).

El 33,1% de los niños recibieron el alta sin una clara sospecha etiológica por parte del facultativo.

El valor del estadístico κ para los pacientes en edad pediátrica fue de 0,65 (IC95% 0,56-0,74; $p < 0,0001$), con un buen nivel de concordancia entre el médico y el paciente, con una coincidencia en el 63,9% de los casos (Tabla XVI).

Causa	Sospechado por el paciente (%)	Sospechado por el médico de urgencias (%)	p
Alimentos	117 (88%)	88 (66,2%)	<0,0001
- Leche	41 (35%)	36 (40,9%)	0,49
- Huevo	18 (15,4%)	18 (20,5%)	1
- Frutos secos	27 (23,1%)	16 (18,2%)	0,06
- Frutas	6 (5,1%)	5 (5,7%)	0,75
- Pescado	7 (6%)	6 (6,8%)	0,78
- Otros alimentos	18 (15,4%)	7 (7,9%)	0,02
Fármacos	1 (0,8%)	1 (0,8%)	1
Otros	1 (0,8%)	0	0,09
Desconocido	14 (10,5%)	44 (33,1%)	<0,0001

Tabla XVI. Desencadenantes de la anafilaxia sospechados por los pacientes en edad pediátrica o sus familiares y por el médico de urgencias en el informe. $\kappa = 0,65$ (IC95% 0,56-0,74; $p < 0,0001$).

A pesar de que los coeficientes de concordancia observados en la Sección de Urgencias de Pediatría son ligeramente mayores que los del Servicio de Urgencias de adultos, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas (63,9% vs 58,6%, $p=0,47$).

4.1.6 Tratamiento de la anafilaxia

4.1.6.1 Fármacos usados para el tratamiento de la anafilaxia en urgencias

De los 116 casos de adultos que acudieron al Servicio de Urgencias durante el período de estudio, se registró el tratamiento aplicado en 105 (90,5%). No existía información de los 11 casos restantes. Los registros de todos los pacientes atendidos en Urgencias de Pediatría reflejaban el tratamiento que recibieron durante su estancia en el centro.

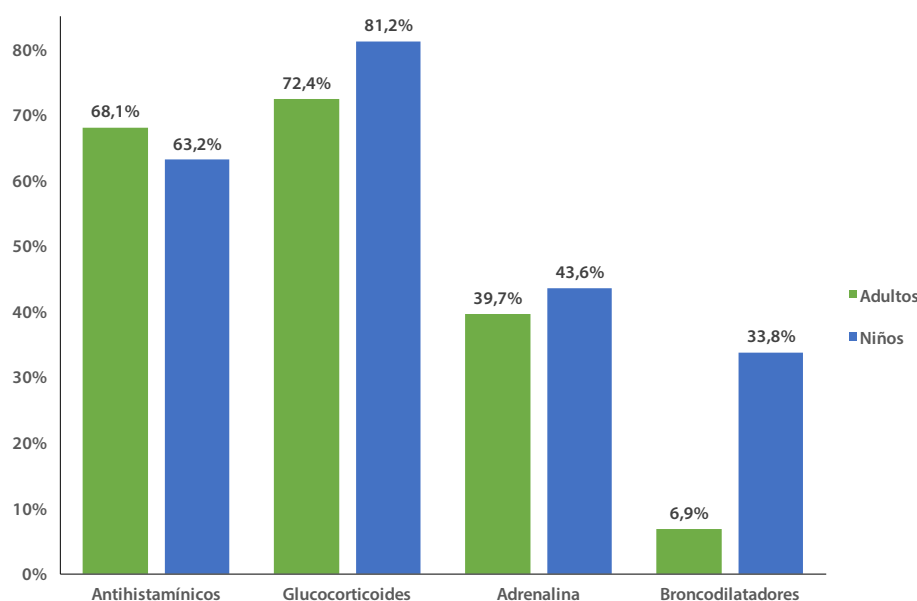


Figura 11. Grupos farmacológicos empleados en el tratamiento de los pacientes con anafilaxia.

El grupo farmacológico más frecuentemente utilizado para el tratamiento de la anafilaxia fueron los corticosteroides (72,4% de los adultos y 81,2% de los niños), seguidos de antihistamínicos (68,1% adultos, 63,2% niños), adrenalina (39,7% adultos y 43,6% niños) y broncodilatadores (6,9% adultos y 33,8% niños) (Figura 11).

El uso de broncodilatadores fue más alto entre los niños (33,8% vs 6,9%, $p<0,0001$), a pesar de que la afectación del aparato respiratorio, no lo fue. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el uso del resto de grupos farmacológicos entre los dos grupos etarios.

4.1.6.2 Administración de la adrenalina

El uso de adrenalina fue similar entre los adultos (39,7%) y niños (43,6%).

El 79,2% de los pacientes adultos a los que se les aplicó en el Servicio de Urgencias el término de “anafilaxia”, fue tratado con adrenalina, frente a un 14% entre los que no habían recibido dicho diagnóstico. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre haber sido diagnosticado de anafilaxia y haber recibido tratamiento con adrenalina ($p<0,0001$), independientemente de la gravedad de los síntomas ($p=0,11$).

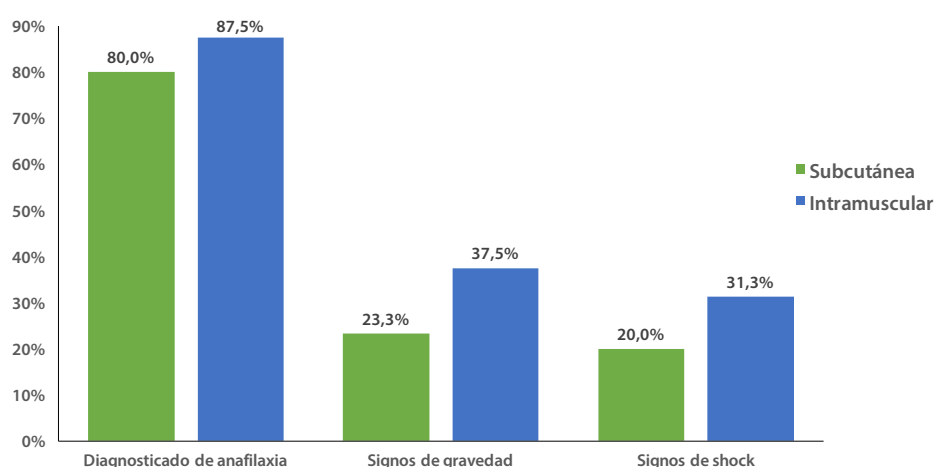


Figura 12. Vía de administración de la adrenalina según las características de los pacientes adultos.

De los 46 pacientes adultos que recibieron adrenalina, habían sido diagnosticados de anafilaxia el 82,6%, el 28,3% presentaba signos de gravedad y el 23,9% de shock anafiláctico.

En los pacientes adultos que recibieron adrenalina, ésta se administró por vía intramuscular en 16 casos (34,8%) y subcutánea en los 30 restantes (65,2%). Sin embargo, en la población infantil, al 96,6% se le había aplicado la adrenalina por vía intramuscular.

La vía de administración de la adrenalina a los adultos se determinó independientemente de haber sido diagnosticado de anafilaxia (87,5% vs 80%, $p=0,69$) y de haber presentado signos de gravedad (37,5% vs 23,3%, $p=0,33$) o de shock anafiláctico (31,3% vs 20%, $p=0,48$) (Figura 12).

En cuanto a los pacientes en edad pediátrica, entre aquellos casos que fueron denominados como anafilaxia en Urgencias, el 77,1% recibió adrenalina, mientras que sólo se le administró a un 6,3% de aquellos a los que no se les diagnosticó ($p<0,0001$). En este caso, el uso de adrenalina fue más frecuente entre los pacientes que presentaban signos de gravedad (88,9% vs 40,3%, $p=0,005$).

Variable	OR	IC 95%	p
Grupo de edad	1,1	0,5-2,5	0,84
Sexo	1,1	0,6-2,3	0,71
Antecedente de atopia	0,6	0,3-1,4	0,28
Diagnóstico de anafilaxia en urgencias	33,1	15,5-71	<0,0001
Signos de gravedad	1,1	0,4-2,9	0,85

Tabla XVII. Factores predictores para el tratamiento con adrenalina en Urgencias.

Con el objeto de identificar todos los factores predictivos, independientes, del uso de adrenalina en los adultos y niños, se diseñó un modelo de regresión logística en el que se incluyeron los 249 casos de anafilaxia. Sólo el diagnóstico de anafilaxia por parte del médico de urgencias se asociaba de forma estadísticamente significativa con la administración de adrenalina, aumentando las probabilidades de recibirla 33,1 veces (IC 95% 15,5-71), respecto a aquellos casos en los que no se había emitido el diagnóstico. Esto ocurrió de forma independiente al grupo etario, sexo, antecedentes personales de atopia y signos de gravedad (Tabla XVII).

4.1.6.3 Tratamiento prescrito al alta médica

De los pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias general, se dispone de datos sobre el tratamiento prescrito al alta en 114 casos. En dos de ellos, la historia clínica no recogía ninguna información. Los fármacos más recomendados fueron los antihistamínicos

(71,6%), seguido de los corticosteroides (63,8%) y los broncodilatadores (5,2%). La prescripción de adrenalina autoinyectable sólo se llevó a cabo en 9 (7,8%).

Todos los casos de anafilaxia atendidos en la Sección de Urgencias de Pediatría recogían en su historia clínica el tratamiento prescrito al alta. A la mayoría de los pacientes se les prescribieron antihistamínicos (69,2%), corticosteroides (52,6%) y, en menor proporción, broncodilatadores (6%). Se recomendó adrenalina autoinyectable en 6 ocasiones (4,5%).

El uso de corticoides fue significativamente más frecuente en adultos que en niños (63,8% vs 52,6%, $p=0,01$), no así la adrenalina autoinyectable o el resto de grupos farmacológicos (Figura 13).

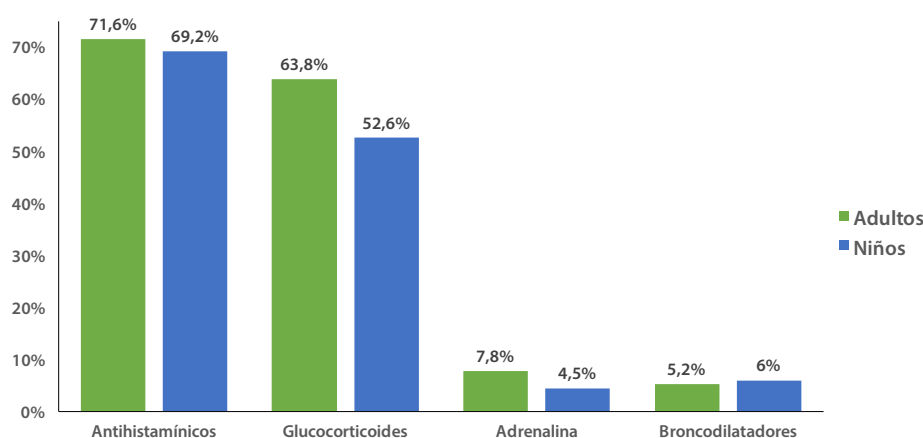


Figura 13. Grupos farmacológicos prescritos a los pacientes con anafilaxia.

4.1.7 Derivación a atención especializada

Entre los 116 casos de anafilaxia atendidos en el Servicio de Urgencias de adultos, 83 (71,6%) recibieron la recomendación de solicitar atención especializada por parte de un alergólogo, mientras que todos los casos atendidos en la Sección de Urgencias de Pediatría fueron derivados al Servicio de Alergología ($p<0,0001$).

Entre los adultos, la derivación fue más frecuente en aquellos casos que habían sido diagnosticados de anafilaxia (86,3% vs 60%, $p=0,002$), y que habían presentado signos de gravedad (86,2% vs 66,7%, $p=0,04$) (Figura 14).

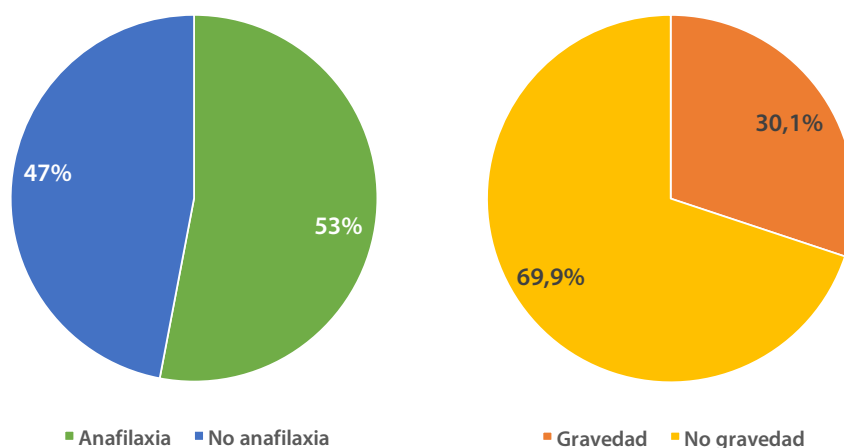


Figura 14. Características de los pacientes adultos derivados al Servicio de Alergología.

4.2 ESTUDIO EN EL SERVICIO DE ALERGOLOGÍA

4.2.1 Descripción de los pacientes estudiados en el servicio de alergología

El 51,7% de los pacientes adultos y el 88,7% de los niños acudieron posteriormente al Servicio de Alergología para ser estudiados.

Se dispone de datos de la consulta de Alergia de 60 casos de adultos, el 51,7% de la población inicial. Esta muestra estaba formada por 29 hombres y 31 mujeres, con una mediana de edad de 49,8 años (RIC 33,8). No existieron diferencias estadísticamente significativas con la población total que había sido atendida en Urgencias por sexo (49,1% de mujeres vs 51,7%; $p=0,57$), atopia (19,8% vs 18,3%; $p=0,51$), haber sido diagnosticado de anafilaxia en el Servicio de Urgencias (44% vs 46,7%; $p=0,54$), la gravedad del cuadro (25% vs 33,3%; $p=0,09$) o el desencadenante sospechado (fármacos 33,6% vs 45%, alimentos 17,2% vs 15%; $p=0,08$). Sin embargo, los pacientes que acudieron al estudio alergológico tenían una mediana de edad ligeramente mayor (49,8 años frente a 42,7 años; $p=0,001$), aunque no se observaban diferencias significativas si se distribuye por grupos de edad ($p=0,57$). En la Tabla XVIII se contrastan las características de la población inicial con la muestra estudiada en el Servicio de Alergología.

RESULTADOS

	Servicio de Urgencias (n=116)	Servicio de Alergología (n=60)	p
Sexo			0,57
- Masculino	59 (50,9%)	29 (48,3%)	-
- Femenino	57 (49,1%)	31 (51,7%)	-
Edad: mediana (RIC)	42,7 (24,5)	49,8 (33,8)	0,001
Atopia	24 (19,8%)	11 (18,3%)	0,51
- Rinoconjuntivitis	13 (11,2%)	6 (10%)	0,67
- Asma	17 (14,7%)	7 (11,7%)	0,35
- Dermatitis atópica	1 (0,9%)	0	0,29
- Alergia a alimentos	16 (13,8%)	7 (11,7%)	0,49
Diagnóstico de anafilaxia	51 (44%)	28 (46,7%)	0,54
Gravedad	29 (25%)	20 (33,3%)	0,09
Tratamiento con adrenalina	46 (39,7%)	24 (40%)	0,76

Tabla XVIII. Características demográficas y clínicas de la población adulta que acudió al Servicio de Urgencias por anafilaxia y del grupo que posteriormente fue valorado en el Servicio de Alergología.

De los pacientes que acudieron a la Sección de Urgencias de Pediatría, 118 (88,7%) acudieron posteriormente a consultas de Alergología. Se trataba de un grupo de 50 niños y 68 niñas, con una mediana de edad de 4,1 años (RIC 6,7). No existían diferencias significativas con la población total por sexo (56,6% de niñas vs 57,6%, $p=0,84$), edad (mediana 4,25 vs mediana 4,1, $p=0,66$), atopia (69,2% vs 72%, $p=0,72$), haber sido diagnosticado de anafilaxia en urgencias (52,6% vs 52,5%, $p=0,92$), gravedad del cuadro (6,8% en ambos grupos, $p=0,81$) o tratamiento con adrenalina (43,6% vs 42,4%, $p=0,84$) (Tabla XIX).

	Servicio de Urgencias (n=133)	Servicio de Alergología (n=118)	p
Sexo			0,84
- Masculino	59 (44,4%)	50 (42,4%)	-
- Femenino	74 (56,6%)	68 (57,6%)	-
Edad: mediana (RIC)	4,25 (6,7)	4,1 (6,7)	0,66
Atopia	92 (69,2%)	85 (72%)	0,72
- Rinoconjuntivitis	8 (6%)	7 (5,9%)	0,81
- Asma	17 (12,8%)	14 (11,9%)	0,82
- Dermatitis atópica	15 (11,3%)	14 (11,9%)	0,89
- Alergia a alimentos	82 (61,7%)	77 (65,3%)	0,65
Diagnóstico de anafilaxia	70 (52,6%)	62 (52,5%)	0,92
Gravedad	9 (6,8%)	8 (6,8%)	0,81
Tratamiento con adrenalina	58 (43,6%)	50 (42,4%)	0,84

Tabla XIX. Características demográficas y clínicas de la población pediátrica que acudió a la Sección de Urgencias de Pediatría por anafilaxia y del grupo que posteriormente fue valorado en el Servicio de Alergología.

4.2.2 Métodos diagnósticos

Además del estudio general de anafilaxia, el procedimiento más frecuentemente utilizado para el estudio de las causas de la anafilaxia en pacientes adultos fueron las pruebas cutáneas, que se realizaron en 47 pacientes (78,3%), seguido de la determinación de IgE específica (71,7%) y pruebas de exposición controlada (41,7%). En 9 casos (15%), el diagnóstico se alcanzó por anamnesis (Figura 15).

A los niños se le hicieron pruebas cutáneas en todos los casos. A 98 (83,1%) se les determinaron niveles de IgE específica sérica, a 31 (26,3%) se le realizaron pruebas de exposición controlada y en 6 casos (5,1%) se realizó un diagnóstico por anamnesis (Figura 15).

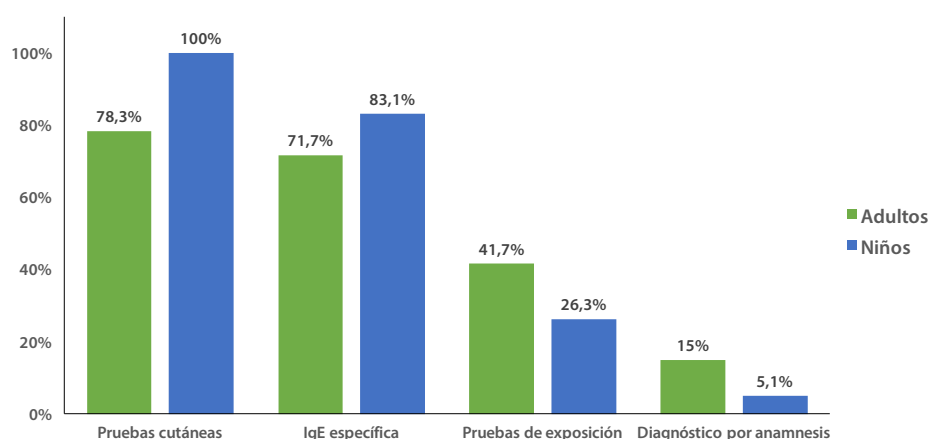


Figura 15. Pruebas realizadas a los pacientes con anafilaxia durante el estudio alérgico.

Las pruebas cutáneas se realizaron en un número significativamente mayor de niños que de adultos (78,3% vs 100%, $p < 0,0001$), y el diagnóstico por anamnesis fue significativamente menor (15% vs 5,1%, $p = 0,04$).

No fue posible realizar una determinación de triptasa sérica a ningún paciente durante su estancia en Urgencias, debido a que dicha prueba no se encontraba disponible en el período de estudio. Se midió la triptasa sérica basal, como parte del estudio alérgico, en un subgrupo de pacientes adultos y niños.

En el grupo de adultos, se determinó el valor de triptasa sérica basal en 36 pacientes (15 hombres y 21 mujeres, con mediana de edad de 49,2 (RIC 32,9) años). De ellos, 10 pacientes habían presentados signos de gravedad. Los desencadenantes de anafilaxia fueron los fármacos en un 44,4%, los alimentos en un 19,4%, el *Anisakis simplex* en un 16,7%, los himenópteros en 2,8% e idiopática en un 16,7%.

La mediana del nivel basal de triptasa sérica fue 5.11 (RIC 2,46) mcg/l, sin diferencias en cuanto a la gravedad de los síntomas (Figura 16). Uno de los pacientes (incidencia 2,7%) presentó niveles séricos basales de triptasa persistentemente elevados (24,3 mcg/l). Esta paciente había presentado un episodio de anafilaxia con signos de gravedad, desencadenado por alergia al marisco. La paciente fue diagnosticada finalmente de un síndrome de activación mastocitaria no clonal.

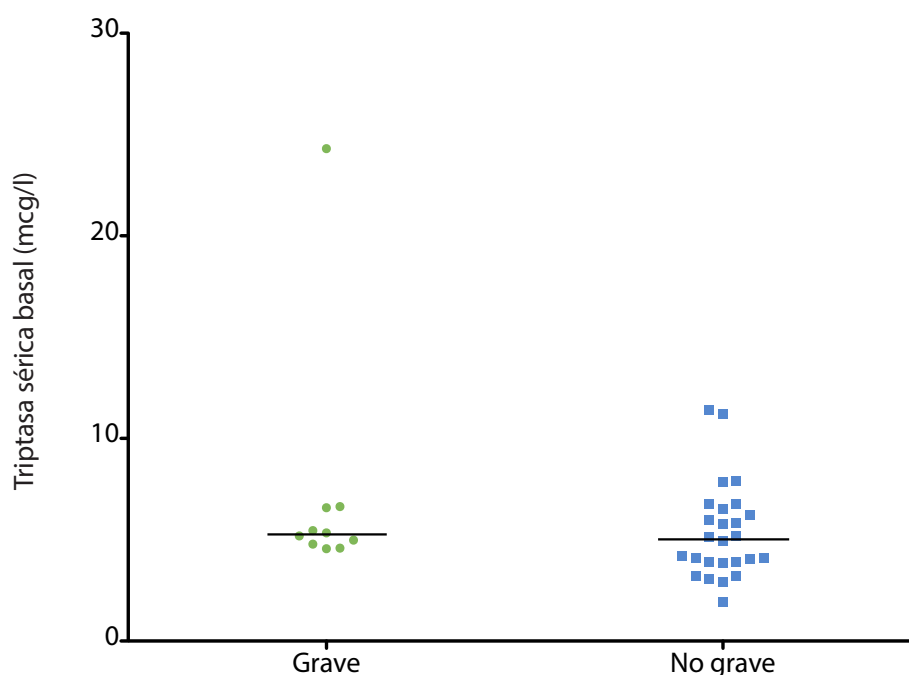


Figura 16. Valores de triptasa sérica basal, según gravedad, en el subgrupo de pacientes adultos a los que se les realizó dicha determinación durante su estudio alérgico. La línea horizontal representa la mediana.

Entre el grupo de los pacientes pediátricos, se determinó el valor de triptasa sérica basal en 29 pacientes (14 niños y 15 niñas, con mediana de edad de 5 (RIC 11) años). De ellos, un

paciente había presentado signos de gravedad. El origen de la anafilaxia fue la leche (27,6%), los frutos secos (24,1%), el huevo (10,3%), otros alimentos (10,3%), los medicamentos (3,4%), otros desencadenantes (6,9%) y en un 17,2% de los casos, idiopática.

La mediana del nivel de triptasa fue de 3,6 (RIC 2,9) mcg/l (Figura 17). También en este grupo, uno de los pacientes (incidencia 3,4%) presentó niveles de triptasa basal persistentemente elevados (13,4 mcg/l). En este caso, la anafilaxia había cursado sin signos de gravedad y había sido causada por alergia al cacahuete. La paciente fue también diagnosticada finalmente de un síndrome de activación mastocitaria no clonal.

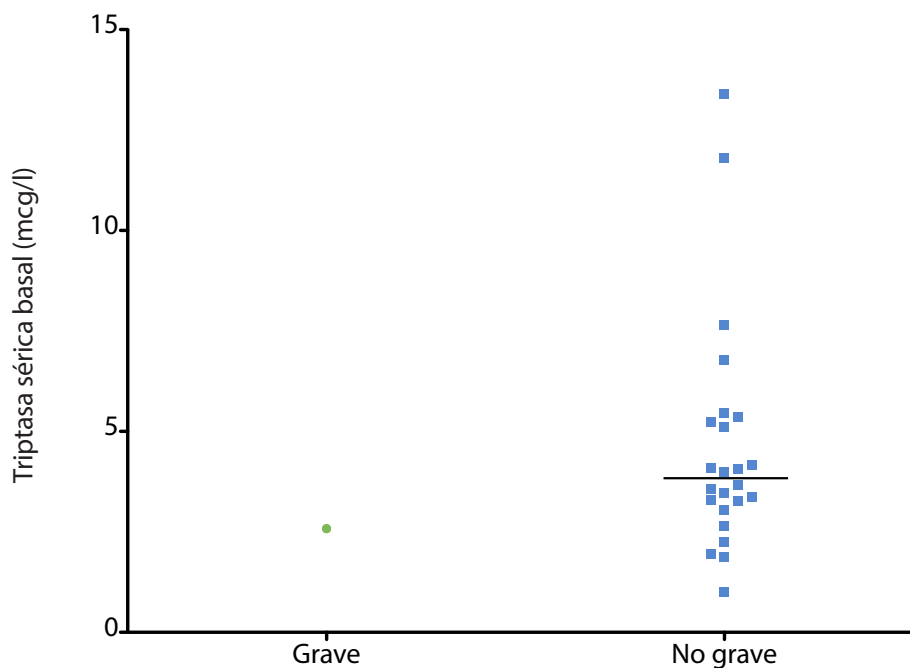


Figura 17. Valores de triptasa sérica basal en el subgrupo de pacientes pediátricos a los que se les realizó dicha determinación durante su estudio alergológico. La línea horizontal representa la mediana.

Los niños presentaron niveles significativamente menores de triptasa sérica basal que los adultos (mediana de 5,11 mcg/l vs 3,6 mcg/l, $p=0,02$). Globalmente, no se observaron diferencias significativas por gravedad.

4.2.3 Las causas de la anafilaxia

4.2.3.1 Adultos

De los 60 casos de adultos que fueron estudiados en el Servicio de Alergología, se alcanzó un diagnóstico etiológico en 52 (86,7%). El diagnóstico definitivo difería de la sospecha inicial formulada por el médico de urgencias en un 45% de los casos (Tabla XX). Entre los pacientes que habían recibido instrucciones para evitar un desencadenante determinado, el 30% fue frente a un agente etiológico incorrecto.

Causa	Sospecha en el servicio de Urgencias	Diagnóstico final	p
Alimentos	9 (15%)	15 (25%)	0,17
- Pescados	3 (33,3%)	0 (0%)	0,02
- Mariscos	1 (11,1%)	2 (13,3%)	0,63
- Frutas	3 (33,3%)	4 (26,7%)	0,9
- Frutos secos	0 (0%)	7 (46,7%)	0,04
- Otros	2 (22,2%)	2 (13,3%)	0,57
Fármacos	27 (45%)	25 (41,7%)	0,71
- AINE	10 (37%)	14 (56%)	0,17
- Betalactámicos	9 (33,3%)	7 (28%)	0,68
- Otros	8 (29,6%)	4 (16%)	0,24
Himenópteros	1 (1,7%)	1 (1,7%)	0,48
<i>Anisakis simplex</i>	2 (3,3%)	11 (18,3%)	0,008
No identificados	20 (33,3%)	8 (13,3%)	0,009

Tabla XX. Agentes causales de los 60 casos de anafilaxia en adultos atendidos en el Servicio de Alergología, según la sospecha etiológica en el Servicio de Urgencias y el estudio alérgico. $\kappa=0,40$ (IC95% 0,25-0,56; $p<0,0001$)

La principal causa de anafilaxia fue la alergia a los medicamentos (41,7%), seguido de a los alimentos (25%). El grupo farmacológico más frecuentemente implicado fueron los antiinflamatorios no esteroideos (56%), seguido por los antibióticos betalactámicos (Tabla XX). Los arilpropiónicos (ibuprofeno y dexketoprofeno) causaron el 57,1% de las anafilaxias por antiinflamatorios, mientras que la amoxicilina fue responsable del 85,7% de las anafilaxias por betalactámicos.

La alergia a los medicamentos fue el diagnóstico mejor sospechado por el médico de Urgencias. Este diagnóstico se confirmó en el 77,8% de los casos. Además, en el Servicio de Urgencias se detectó el medicamento implicado en la mayoría de los casos (81%) (Tabla XX).

El médico de Urgencias sospechó alergia a alimentos en un 15% de los casos. En el 62,5% de ellos se confirmó el diagnóstico. Sin embargo, sólo en el 53,3% de los casos, el alimento sospechado era correcto. Del diagnóstico definitivo de alergia a alimentos, un 33,3% se habían sospechado en Urgencias. La alergia a frutos secos fue significativamente infraestimada (0% vs 46,7%, $p=0,04$), mientras que la alergia al pescado fue sobrevalorada (33,3% vs 0%, $p=0,02$) (Tabla XX).

La anafilaxia causada por el parásito del pescado, *Anisakis simplex*, fue llamativamente infraestimada en el Servicio de Urgencias. Los médicos de Urgencias sospecharon alergia al *Anisakis simplex* en el 3,3%, aunque se diagnosticó en un 18,3% de los pacientes que acudieron al Servicio de Alergología (Tabla XX). En el resto de los pacientes diagnosticados de alergia a *Anisakis simplex*, se había sospechado como causas frutas (9,1%), pescados (9,1%), mariscos (9,1%), fármacos (9,1%) y el 45,5% no habían atribuido el cuadro a ningún desencadenante concreto.

El número de pacientes con sospecha de anafilaxia idiopática se redujo un 60%, de un 33,3% a un 13,3% de diagnósticos de anafilaxia idiopática (Tabla XX), con el estudio alérgico. Sólo dos (25%) de los pacientes con diagnóstico de anafilaxia idiopática no habían tenido reflejada una sospecha etiológica en el informe de urgencias.

Se calculó el nivel de acuerdo entre la impresión etiológica del médico de urgencias y el diagnóstico final de la anafilaxia. Para ello se utilizó el coeficiente κ . El grado de acuerdo, según la escala de Altman, fue débil ($\kappa=0,40$; IC95% 0,25-2,56; $p<0,0001$).

La sospecha por parte del paciente también fue errónea en un 42,4% de los casos. En los que se confirmó alergia a fármacos, el grupo farmacológico confirmado difería del sospechado en un 32% (Tabla XXI).

El paciente sólo había sospechado alergia a alimentos en un 35% de los casos, de los que se confirmó en el 47,6%. El grupo de alimentos sospechoso difería del que realmente había producido la reacción en un 89,7% de los casos. El pescado era el desencadenante más frecuentemente sobreestimado, mientras que los frutos secos sólo fueron tenidos en cuenta sólo por 1 de los 7 pacientes que finalmente resultaron alérgicos (Tabla XXI).

Causa	Sospecha del paciente	Diagnóstico final	p
Alimentos	21 (35%)	15 (25%)	0,23
- Pescados	6 (28,6%)	0 (0%)	0,02
- Mariscos	5 (23,8%)	2 (13,3%)	0,72
- Frutas	5 (23,8%)	4 (26,7%)	0,85
- Frutos secos	1 (4,8%)	7 (46,7%)	0,01
- Otros	4 (19%)	2 (13,3%)	0,65
Fármacos	30 (50%)	25 (41,7%)	0,36
- AINE	12 (40%)	14 (56%)	0,23
- Betalactámicos	9 (30%)	7 (28%)	0,87
- Otros	9 (30%)	4 (16%)	0,22
Himenópteros	1 (1,7%)	1 (1,7%)	0,48
<i>Anisakis simplex</i>	0 (0%)	11 (18,3%)	0,0005
No identificados	8 (13,3%)	8 (13,3%)	0,79

Tabla XXI. Agentes causales de los 60 casos de anafilaxia en adultos atendidos en el Servicio de Alergología, según sospecha del paciente en Urgencias y la confirmación tras el estudio alergológico. $\kappa=0,42$ (IC95%, 0,26-0,58); $p<0,0001$).

El número de pacientes que no sospechaban la causa de su anafilaxia era el mismo que el de los que finalmente fueron diagnosticados de anafilaxia idiopática en el Servicio de Alergia. Sin embargo, no se trataba de los mismos casos. El agente etiológico fue finalmente dilucidado por los alergólogos en 6 de los 8 (75%) pacientes sin sospecha etiológica en Urgencias.

De forma global no hubo diferencias estadísticamente significativas, entre el diagnóstico confirmado y el sospechado por los pacientes, para ninguno de los grandes grupos, salvo el *Anisakis simplex*. Sin embargo, el grado de acuerdo entre la observación del paciente y el diagnóstico final, calculado haciendo uso del coeficiente κ , fue débil ($\kappa=0,42$; IC95% 0,26-0,58; $p<0,0001$).

Causa	Sospechado por médico de urgencias (%)	Diagnóstico final (%)	p
Alimentos	81 (67,8%)	106 (89,8%)	0,0001
- Leche	34 (41,9%)	44 (41,5%)	0,21
- Huevo	18 (22,2%)	25 (23,6%)	0,31
- Frutos secos	14 (17,3%)	25 (23,6%)	0,08
- Frutas	5 (6,2%)	7 (6,6%)	0,76
- Pescado	5 (6,2%)	4 (3,8%)	0,9
- Otros alimentos	5 (6,2%)	1 (0,9%)	0,21
Fármacos	1 (0,8%)	1 (0,8%)	1
Otros	0	2 (1,7%)	0,49
Indeterminado	36 (30,5%)	9 (7,6%)	<0,0001

Tabla XXII. Desencadenantes de la anafilaxia en los 118 casos en niños atendidos en el Servicio de Alergología, según la sospecha en el Servicio de Urgencias de Pediatría y la confirmación tras el estudio alergológico. $\kappa=0,56$ (IC95% 0,46-0,66; $p<0,0001$).

4.2.3.2 Niños

De los 118 pacientes que se estudiaron en el Servicio de Alergología, 109 (92,4%) recibieron un diagnóstico etiológico. La sospecha del pediatra coincidió con el diagnóstico final en un 61% de los casos.

Causa	0-12 m	13-36 m	3-10 a	> 10 a
Leche	12 (66,6%)	8 (29,7%)	15 (28,8%)	9 (42,8%)
Huevo	4 (22,2%)	12 (44,4%)	5 (9,6%)	4 (19%)
Fr. Secos	0	4 (14,8%)	18 (34,7%)	3 (14,3%)
Frutas	1 (5,6%)	1 (3,7%)	5 (9,6%)	0
Pescados	1 (5,6%)	1 (3,7%)	1 (1,9%)	1 (4,8%)
Otros alimentos	0	0	1 (1,9%)	0
Fármacos	0	0	0	1 (4,8%)
Otros	0	0	1 (1,9%)	1 (4,8%)
Idiopática	0	1 (3,7%)	6 (11,6%)	2 (9,5%)

Tabla XXIII. Causas de anafilaxia en los pacientes pediátricos, por grupos de edad.

La causa más frecuente de anafilaxia fueron los alimentos. Tres pacientes (2,5%) sufrieron una anafilaxia causada por otro motivo, y a 9 (7,6%) se les diagnosticó de anafilaxia idiopática (Tabla XXII). Globalmente, el alimento más frecuentemente implicado fue la le-

che de vaca (41,5%), seguido del huevo (23,6%) y los frutos secos (23,6%). Si bien, reflejando las características propias de los niños, cuyos hábitos cambian frecuentemente en los primeros años de vida, los grupos de alimentos más frecuentemente implicados variaron con la edad: la leche fue la principal causa de anafilaxia en lactantes de hasta 12 meses y el huevo en los niños de 1 a 3 años (Tabla XXIII, Figura 18).

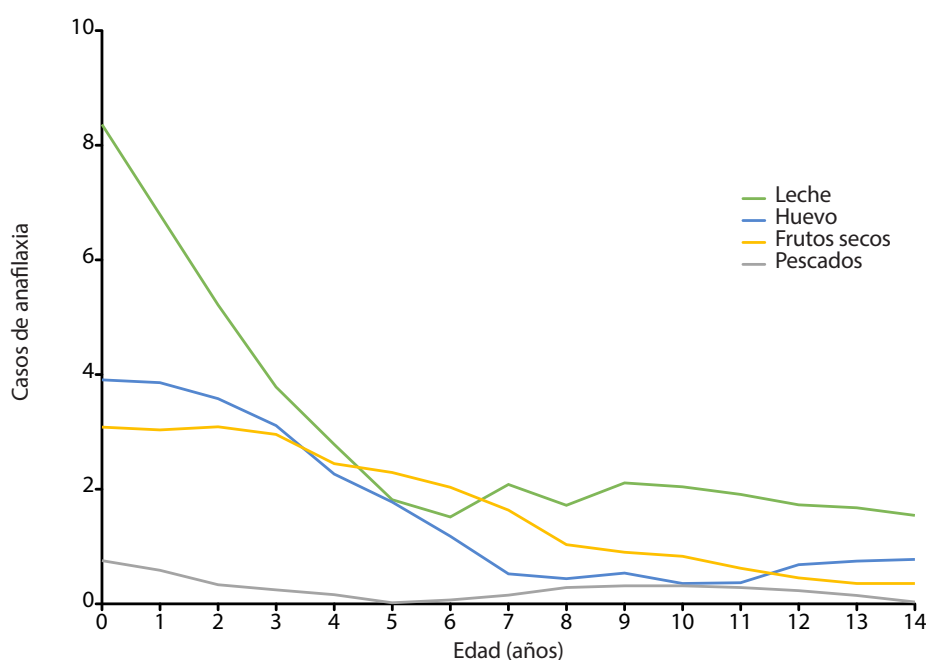


Figura 18. Frecuencia de los principales desencadenantes de anafilaxia en niños, distribuidos por edad.

El diagnóstico de alergia a los alimentos aumentó de un 67,8% en Urgencias a un 89,8% tras el estudio alergológico ($p=0,0001$). Los frutos secos fueron el grupo de alérgenos más frecuentemente infraestimados por el médico de urgencias (Tabla XXII).

Grupo edad	Coincidencia	K	IC95%
0-12 meses	88,90%	0,89	0,687-1,0
13-36 meses	46,40%	0,47	0,26-0,68
3-10 años	54,70%	0,46	0,31-0,61
> 10 años	68,20%	0,58	0,34-0,81

Tabla XXIV. Grado de acuerdo entre la sospecha observada por el médico de urgencias y la confirmada por el estudio alergológico en cada grupo de edad.

En el análisis de la correlación entre la sospecha observada por el pediatra de urgencias y el diagnóstico alergológico, se obtuvo un grado de acuerdo moderado, $\kappa=0,56$ (IC95% 0,46-0,66; $p<0,0001$). Este grado de acuerdo varió también según los diferentes grupos de edad, alcanzando un nivel muy bueno en los niños menores de 1 año ($p=0,003$) (Tabla XXIV).

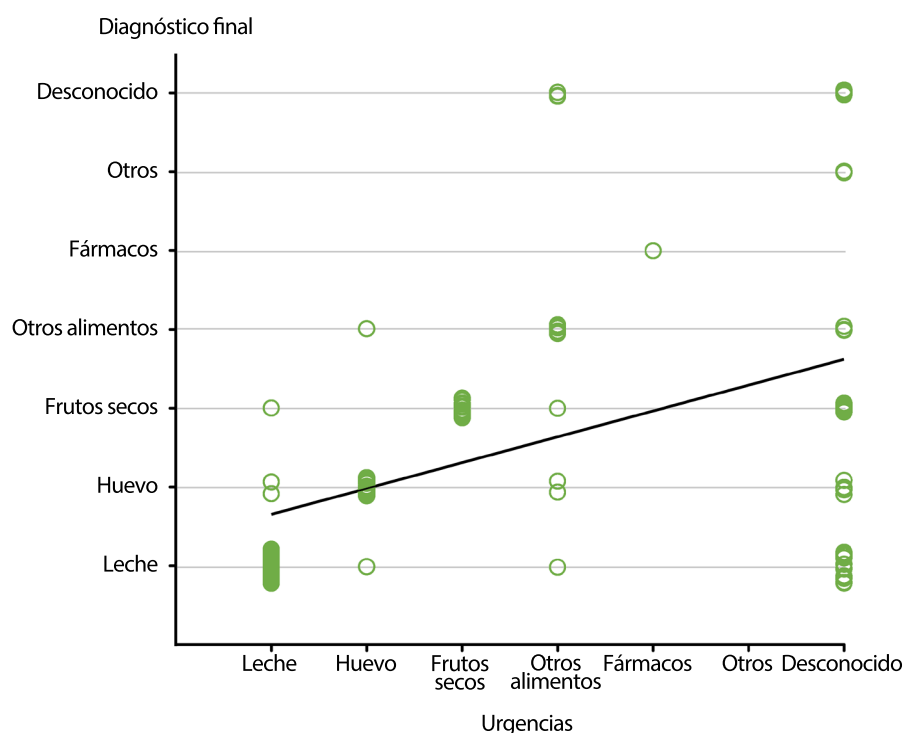


Figura 19. Correlación entre el desencadenante de la anafilaxia, según se reflejó en el diagnóstico de sospecha en la Sección de Urgencias de Pediatría y el diagnóstico final alcanzado tras el estudio alergológico. Cada círculo representa a un paciente.

Tras el estudio alergológico, sólo se diagnosticó de anafilaxia de idiopática a 9 pacientes (7,6%), reduciendo la proporción de pacientes sin sospecha etiológica en urgencias en un 75% (Tabla XXII). El 19,5% de los diagnósticos etiológicos en urgencias eran erróneos (Figura 19).

La sospecha etiológica del paciente y sus familiares a su llegada a Urgencias estaba más cerca del diagnóstico final (76,3%) que la del médico de urgencias ($p=0,02$). El grado de

acuerdo entre la sospecha del paciente y el diagnóstico final fue bueno: $\kappa=0,70$ (IC95% 0,61-0,8; $p<0,0001$) (Tabla XXV).

Las diferencias en la proporción de acuerdo alcanzado entre el médico de urgencias y el alergólogo en el grupo de adultos (45%) y niños (61%) no fueron estadísticamente significativas ($p=0,45$).

Causa	Sospechado por el paciente (%)	Diagnóstico final (%)	p
Alimentos	106 (89,8%)	106 (89,8%)	1
- Leche	40 (37,7%)	44 (41,5%)	0,68
- Huevo	18 (17%)	25 (23,6%)	0,31
- Frutos secos	22 (20,8%)	25 (23,6%)	0,74
- Frutas	6 (5,7%)	7 (6,6%)	1
- Pescado	6 (5,7%)	4 (3,8%)	0,75
- Otros alimentos	14 (13,2%)	1 (0,9%)	0,001
Fármacos	1 (0,8%)	1 (0,8%)	1
Otros	0	2 (1,7%)	0,49
Indeterminado	11 (9,3%)	9 (7,6%)	0,8

Tabla XXV. Desencadenantes de la anafilaxia en los 118 casos en niños atendidos en el Servicio de Alergología, según la sospecha expresada por el paciente y la confirmación tras el estudio alergológico. $\kappa=0,70$ (IC95% 0,61-0,8; $p<0,0001$).

Las causas de anafilaxia confirmadas tras el estudio alergológico fueron diferentes para el grupo de adultos (fármacos 41,7%; alimentos 25%; *Anisakis simplex* 18,3%; himenópteros 1,7%; idiopática 13,3%) y de niños (alimentos 89,8%; fármacos 0,8%; idiopática 7,6%) ($p<0,0001$).

4.2.4 Prescripción de adrenalina autoinyectable en la consulta de alergia

De los 60 pacientes que fueron estudiados en la consulta de Alergología de adultos tras el episodio de anafilaxia, sólo 17 (28,3%) recibieron una prescripción de adrenalina autoinyectable. Esta proporción aumentó a un 47,1% si no se tenía en cuenta a aquellos pacientes cuya anafilaxia estaba producida por los fármacos, en los que una exposición accidental es más improbable.

De los 118 pacientes que fueron estudiados en la consulta de Alergología Infantil, recibieron una prescripción de adrenalina autoinyectable 65 pacientes (55,1%). Esta proporción aumentó a un 79,5% si no se tenían en cuenta a los niños de menos de 3 años, que suelen estar por debajo de los 15 kg, que se considera el límite a partir del cual está indicada la prescripción.

La proporción en la que se prescribió adrenalina autoinyectable fue significativamente mayor en niños (55,1% vs 28,3%, $p=0,001$).

Variable	OR	IC 95%	p
Grupo de edad	1,2	0,3-4,1	0,83
Sexo	0,8	0,4-1,6	0,45
Antecedente de atopia	1,2	0,5-2,7	0,69
Diagnóstico de anafilaxia en urgencias	0,9	0,4-2,5	0,97
Signos de gravedad	0,8	0,3-2,9	0,85
Adrenalina en urgencias	0,6	0,2-1,5	0,28
Alergia a alimentos	15,2	2,5-91,1	0,003

Tabla XXVI. Factores predictores de la prescripción de adrenalina autoinyectable en la consulta de Alergia.

Se diseñó un modelo de regresión logística para determinar los factores independientes que predisponían a la prescripción de adrenalina autoinyectable en niños y adultos, en el que se incluyó a los 178 pacientes estudiados en la consulta de Alergología. Ser alérgico a los alimentos se asoció, de forma estadísticamente significativa, con la prescripción de adrenalina autoinyectable, aumentando las probabilidades 15,2 veces (IC 95% 2,5-91,1). Esta asociación fue independiente del grupo etario, sexo, antecedentes personales de atopia, la gravedad del cuadro en urgencias, haber sido diagnosticado de anafilaxia en urgencias o haber recibido adrenalina en urgencias (Tabla XXVI).

5

Discusión

Contenido

5.1	Incidencia de la anafilaxia en Urgencias	139
5.2	Presentación clínica de la anafilaxia en niños y adultos	142
5.3	Diagnóstico de la anafilaxia	144
5.4	Etiología de la anafilaxia	147
5.5	Tratamiento	152
5.6	Limitaciones del estudio	155

La anafilaxia es un cuadro progresivo y cambiante, en el que una reacción aparentemente leve puede evolucionar rápidamente a manifestaciones graves, de una manera imprevisible. Por este motivo, el manejo inmediato de la anafilaxia se basa en el diagnóstico precoz, que es eminentemente clínico, y en la rápida administración del tratamiento adecuado para evitar su progresión. Los estudios acerca de la epidemiología de la anafilaxia se ven obstaculizados por su diagnóstico clínico y la falta de declaración de la enfermedad por parte de los profesionales sanitarios, así como por la falta de una definición universalmente aceptada.

5.1 INCIDENCIA DE LA ANAFILAXIA EN URGENCIAS

Este estudio se realizó en dos fases. Inicialmente, se incluyeron los casos de los pacientes que consultaron por un episodio de anafilaxia en los Servicios de Urgencias del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, entre mayo de 2009 y mayo de 2010, en el Servicio de Urgencias de adultos. A continuación, se estudiaron aquellos pacientes que fueron atendidos por un episodio de anafilaxia, entre marzo de 2012 y marzo de 2014, en la Sección de Urgencias de Pediatría.

Se incluyeron 116 casos de anafilaxia en el Servicio de Urgencias de adultos, con los que se calculó una incidencia de 80 casos de anafilaxia por 100.000 pacientes admitidos (0,08%). La anafilaxia fue más frecuente en la Sección de Urgencias de Pediatría, donde se incluyeron 133 casos, lo que representa una incidencia de 12 casos por cada 10.000 pacientes (0,12%).

La incidencia de la anafilaxia puede variar por muchos factores, principalmente geográficos, culturales e incluso cronológicos¹³. Pero probablemente, la inmensa variabilidad de los datos publicados en diferentes estudios, se debe también a cuestiones metodológicas: las poblaciones estudiadas no incluyen a los mismos grupos de edad (sólo niños, sólo adultos, niño y adultos), el reclutamiento de casos se hace por diferentes métodos, e incluso la población total utilizada para calcular la incidencia no siempre coincide (pacientes que acuden a urgencias en general, frente a pacientes atendidos exclusivamente por medicina interna) (Tabla III).

Si comparamos los datos obtenidos de nuestra población adulta con los de otros estudios calculados en urgencias para adultos, la incidencia se sitúa dentro del intervalo definido por los artículos publicados previamente (0,018%-0,39%)^{37,53-57,61,64,65}. En el sur de Europa, el valor de 0,08% se sitúa cercano al obtenido por Cianferoni y cols.⁵⁵ en Florencia, Italia (0,07%), pero muy superior al 0,03% calculado por Pastorello y cols.⁵⁶ en Milán, Italia, o al 0,037% de Bellou y cols.⁵⁷ en Nancy, Francia.

En España, sólo existe un estudio que haya calculado la incidencia en un servicio de urgencias exclusivamente de adultos (Sala-Cunill y cols.), que halló una cifra superior a la de este trabajo, de 0,39%³⁷. Moro y cols., calcularon una incidencia de 0,09% en Alcorcón, muy cerca de la ciudad de Madrid, si bien en este caso incluía también datos de niños³⁵.

En áreas geográficas más alejadas, se han hallado incidencias inferiores al presente 0,08% en Reino Unido (0,043%)⁵³, Tailandia (0,018%)⁶¹ y Puerto Rico (0,04%)⁶⁴, y superiores en Australia (0,22%)⁵⁴.

Existen menos datos de la incidencia de la anafilaxia en las urgencias pediátricas. El dato de 0,15% hallado en el presente estudio es similar a la calculada por Huang y cols.⁶³ en la ciudad de Nueva York, EE. UU. (0,18%) y a la de Ben-Shoshan y cols.⁶⁶ en Canadá (0,21%).

Existen además dos artículos, en los que sólo se observaron las anafilaxias causadas por alimentos, que es el desencadenante de anafilaxia casi exclusivo entre los niños incluidos en el presente estudio, por lo que su comparación parece factible. El valor de esta población es menor que el de 0,29% hallado por Rudders y cols.⁶² en Boston, EE. UU., pero multiplica casi 10 veces el de Dyer y cols.⁵⁰ en Illinois, EE. UU. (0,011%).

La incidencia de la anafilaxia es de difícil comparación cuando se habla de áreas distantes, tanto desde el punto de vista cultural como geográfico. La mayor o menor tendencia a la automedicación, el clima y los diversos hábitos alimenticios, son algunos de los factores que pueden propiciar que la anafilaxia ocurra con mayor o menor frecuencia. Además, la facilidad de acceso al sistema sanitario y el tratamiento de los datos de los pacientes que se haga por parte de las autoridades, harán que la información sobre las características de la anafilaxia sea de mayor o menor calidad.

La falta de códigos apropiados para la anafilaxia en la clasificación CIE-9, así como su infradeclaración por parte del personal facultativo, hace que la búsqueda de casos a través de estos códigos sea poco útil para detectar los casos de anafilaxia ¹⁴⁻¹⁶. La actualización CIE-10 no parece ser mucho mejor ¹⁷. Aunque el uso de estos códigos permiten realizar estudios con poblaciones mayores, con mejor validez externa que los estudios unicéntricos, los códigos CIE presentan limitaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad ¹⁸. Se han publicado valores de valor predictivo positivo para la localización de casos de anafilaxia mediante el uso de códigos CIE que van del 52% al 57%, aunque las combinaciones de varios códigos producen mejores resultados ¹⁹. En el año 2013, Walsh y cols. ¹⁶⁶ validaron en los EE. UU. un algoritmo basado en el CIE-9 para identificar casos de anafilaxia, con un valor predictivo positivo del 75%, aunque sólo identificaron el 66% de los casos de anafilaxia. Estas dificultades que existen para detectar todos los casos de anafilaxia, es probablemente uno de los factores más determinantes por la que la incidencia de anafilaxia varía tanto entre los diferentes estudios.

Con el fin de soslayar las dificultades encontradas por otros trabajos, en lo referente a sensibilidad y especificidad, en nuestro estudio se incluyeron los pacientes después de una revisión detallada de las historias de urgencias. En el caso de los pacientes adultos, el proceso fue completamente manual, inspeccionando de forma diaria, una por una, las historias clínicas del Servicio de Urgencias.

Para la localización de los pacientes en edad pediátrica, se aprovechó la implantación de un nuevo sistema informático de gestión de historias clínicas, que permitía buscar palabras claves en los informes. Se hizo una primera selección utilizando un listado de cadenas alfabéticas, que ya había sido validado en España frente al sistema de búsqueda manual ³⁵, con una sensibilidad del 91,7%. Este sistema permitió mantener la robustez del método de inclusión, aumentando su eficiencia.

Los datos recogidos en nuestro trabajo hacen referencia específicamente a las características de los pacientes con anafilaxia que acudieron a los Servicios de Urgencias. Estos datos son difícilmente extrapolables a la población general, ya que habría que sumar aquellos

casos que reciben atención extrahospitalaria, y aquellos casos de anafilaxia mortal, de más rápida progresión, que no llegan a ser atendidos en urgencias.

En general, con este estudio se puede concluir que la incidencia de la anafilaxia en los Servicios de Urgencias es más frecuente en la población pediátrica y que, en estos últimos, alcanza su máxima expresión en los primeros 5 años de vida. Si bien, la magnitud de esta diferencia podría verse influida por la menor concurrencia de otras enfermedades en la infancia que lleve a los niños a visitar las urgencias, lo que podría disminuir la incidencia en urgencias, sin que esto se tradujese a nivel poblacional.

5.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ANAFILAXIA EN NIÑOS Y ADULTOS

En este estudio, la mayor parte de los pacientes presentaron síntomas y signos de afectación cutáneo-mucosa durante el episodio de anafilaxia. Sin embargo, hubo un casi un 5% de niños que no tuvieron este tipo de manifestación clínica. La afectación respiratoria fue la segunda más frecuente, en ambos grupos de pacientes. No obstante, los signos respiratorios de los niños fueron principalmente de la vía respiratoria baja, y los de los adultos se localizaron en la vía respiratoria alta. En el caso de los niños, el tercer aparato más afectado fue el digestivo, mientras que en los adultos, fue el circulatorio. La mayor afectación gastrointestinal en niños podría estar relacionada con el hecho de que la mayoría presenta-se una anafilaxia por alergia a alimentos, cuya puerta de entrada es el tracto digestivo. Por otro lado, el aumento de la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares con la edad, podría ser la causa de que los adultos tengan más signos y síntomas relacionados con este aparato.

Todos los estudios, en cualquier ámbito, coinciden en que la mucocutánea es la afectación más frecuente en la anafilaxia⁸, aunque puede no estar presente en hasta un 20% de los casos, lo que puede incidir en una mayor dificultad a la hora de diagnosticar la anafilaxia⁸⁴.

Está descrito además que, en general, los síntomas respiratorios aparecen con más frecuencia en niños y los cardiovasculares en adultos, como se ha observado en este estudio⁸⁴.

Un 19% de la totalidad de los pacientes (25% de los adultos y un 14,3% de los niños) presentaron signos de gravedad, siendo la hipoxemia, el signo más frecuente, seguido del mareo. Casi todos los adultos con anafilaxia grave sufrieron un choque anafiláctico, mientras que apenas un tercio de los niños llegaron a sufrir episodios de esta gravedad. Los adultos no sólo presentaron signos de gravedad con más frecuencia, sino que además la hipotensión estuvo presente en una mayor proporción. Aunque la tasa de gravedad fue elevada, la de mortalidad fue del 0%.

Es difícil contextualizar la gravedad de la anafilaxia hallada en este trabajo, ya que la definición de anafilaxia grave, o no, es variable según los diferentes autores. En el estudio que formuló los criterios de gravedad de anafilaxia que hemos utilizado en este estudio, que se basó en las historias de 1149 pacientes con anafilaxia de todas las edades, el 12% presentó una anafilaxia grave, mientras que otro estudio realizado en España que utilizó estos mismos criterios en pacientes de todas las edades, halló un 26,3% ⁹².

Las cifras de gravedad en los estudios de urgencias centrados en adultos oscilan entre el 30 y el 40% ^{37,53-55,57}, alcanzando cifras superiores a las que se han observado en esta población. Sólo los grupos de Techapornroong y cols. ⁶¹, en 2010 en Tailandia, y de Lauritano y cols. ⁶⁵, de 2013 en Italia, hallaron cifras menores a las de estos pacientes (17,5% y 20,7%, respectivamente).

En los estudios de Huang y cols. ⁶³, de 2012 en EE. UU., y de Ben-Shoshan y cols. ⁶⁶, de 2013 en Canadá, se encontraron tasas de gravedad en niños muy inferiores, del 7%, utilizando los mismos criterios que en nuestro trabajo.

En general, el hallazgo de este estudio de que la anafilaxia se presenta con mayor gravedad en adultos que en niños, se corresponde con lo descrito previamente. Si bien, la magnitud de la diferencia no es tan importante como cabría esperar, a la vista de los datos publicados hasta ahora.

La mayor parte de los estudios sobre la anafilaxia realizados en urgencias ha obtenido una tasa de mortalidad del 0% ^{15,35,37,53,55-57,59,61-64,66}. Sólo en dos de ellos se hallaron valores por encima del 1%, el de Smit y cols. ⁵⁸, en Hong Kong, donde hubo una mortalidad del 3,1%, a

pesar de que sólo el 11,7% de los casos cursaron con síntomas de gravedad; y el publicado por Poachanukoon y cols.⁶⁰, en Tailandia, donde se calculó una gravedad del 48% con tasa de mortalidad del 1,6%. Esta aparente baja mortalidad puede deberse a que las anafilaxias mortales suelen progresar muy rápidamente, por lo que es menos probable que lleguen a ser atendidas en un servicio de urgencias hospitalarias y, por lo tanto, contabilizadas.

5.3 DIAGNÓSTICO DE LA ANAFILAXIA

Aunque todos los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaban criterios clínicos de anafilaxia, según la definición de la NIAID/FAAN⁶, sólo el 44% de los adultos y el 52,6% de los niños recibieron este diagnóstico en los Servicios de Urgencias. Este diagnóstico fue independiente de la presencia de signos de gravedad en el caso de los adultos, aunque no así en el caso de los niños, que recibieron la denominación de anafilaxia más frecuentemente en los casos graves. Sólo en el 15,7% de los adultos y en ninguno de los niños con signos objetivos de choque anafiláctico, fue denominado así. “Reacción alérgica”, “urticaria” o “angioedema” fueron los términos alternativos que más se utilizaron, tanto en niños como en adultos (Tabla XIV).

La tasa de diagnósticos de anafilaxia emitidos por los Servicios de Urgencias es un dato al que no se ha prestado mucha atención en la literatura científica. De hecho, no es posible calcularlo en una buena proporción de estudios previos, donde se parte exclusivamente de casos que han sido diagnosticados y/o codificados como anafilaxia en urgencias^{37,50,58,60-62,67}. De los artículos publicados, sólo cuatro (uno de niños⁶³, dos de adultos^{64,65} y uno de niños y adultos¹⁵) incluyen información al respecto, que varía entre el 4,6%, descrito en Italia en 2013, y el 29%, en la ciudad de Nueva York en 2012. El hallazgo de un 44% en adultos y 52,6% en niños del presente estudio son, por tanto, los datos más altos publicados hasta la fecha.

Es probable que este mayor reconocimiento de la enfermedad esté relacionado con la labor docente llevada a cabo desde el Servicio de Alergia, con sesiones periódicas dirigidas al personal de los Servicios de Urgencias del hospital. Además de la disponibilidad de protocolos de manejo de la anafilaxia en los Servicios de Urgencias, tanto en niños como en

adultos (ver apéndice 8.1), y a la presencia de médicos internos residentes de Alergología en ambos servicios.

El utilizar el término anafilaxia en el diagnóstico, como contraposición a otras denominaciones fue importante, ya que determinó la frecuencia con la que los pacientes fueron sometidos a observación médica tras el control del cuadro. La observación del paciente tras la desaparición de los síntomas es una recomendación en la que inciden todas las guías de manejo de la anafilaxia, como prevención de un cuadro bifásico ⁸.

Asimismo, en este estudio se ha demostrado que emitir el diagnóstico de anafilaxia condiciona, tanto en niños como en adultos, el recibir tratamiento con adrenalina, la vía por la que ésta se administra y la derivación a la consulta de Alergología. En definitiva, el correcto diagnóstico de la anafilaxia, aumenta las probabilidades de recibir una mejor atención sanitaria y tratamiento.

El estudio de la anafilaxia conlleva un grupo de pruebas complementarias, además del estudio de la causa de la anafilaxia. Para ello, las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica fueron los tests más útiles en la consulta de Alergología, tanto en niños como en adultos. Las primeras se realizaron a todos los niños y, aproximadamente, al 80% de los adultos, lo que probablemente está relacionado con la mayor frecuencia de alergia a alimentos entre los pacientes de menor edad.

A pesar de que la anafilaxia es una de las contraindicaciones relativas para la realización de pruebas de exposición o provocación, se realizaron en casi la mitad de los adultos y la cuarta parte de los niños. Todas ellas se hicieron previa firma de consentimiento informado por parte de los pacientes y/o tutores (ver apéndice 8.3). Este tipo de pruebas están justificadas en la anafilaxia ante cuadros dudosos o para comprobar tolerancia a posibles desencadenantes poco probables ¹⁰. Esta dificultad para la realización de pruebas de exposición por su riesgo, implica que exista un número de las anafilaxias que son diagnosticadas por anamnesis y, eventualmente, erróneas.

No existe mucha información en la literatura médica acerca de las pruebas que se deben de utilizar para alcanzar el diagnóstico etiológico de la anafilaxia. En Alergológica 2014,

un estudio descriptivo de la actividad de los alergólogos españoles pendiente de publicar, no se trataba la anafilaxia de forma específica, pero sí contaba con una muestra de adultos y otra de niños en las que se describían los motivos por los que acudían a los especialistas y las pruebas que se les realizaban ⁴². Concretamente, en la de niños se recogían datos de 98 niños con alergia a alimentos, de los que el 9,1% habían presentado anafilaxia. Al 100% de estos pacientes con anafilaxia por alergia a alimentos se le hicieron pruebas cutáneas, al 77,8% determinación de IgE específica y al 33,3% pruebas de exposición ⁴². Estos datos guardan gran semejanza con las pruebas que se hicieron a los niños incluidos en el presente estudio, cuyas anafilaxias se debían mayoritariamente a alergia a alimentos. No parece, pues, que los medios utilizados para diagnosticar la anafilaxia por alimentos en niños difiera significativamente de los que se utilizan habitualmente para diagnosticar la alergia a alimentos.

En Alergológica 2014, se incluyeron datos de 479 adultos con alergia confirmada a fármacos, de los que el 8,6% había presentado anafilaxia. En estos pacientes, se hicieron pruebas cutáneas al 65,9%, determinación de IgE específica al 21,9% y pruebas de exposición al 43,9%. Además, 229 adultos tenían alergia a alimentos (13,5% anafilaxia), a los que se realizaron pruebas cutáneas al 87,1%, determinación de IgE específica al 83,9% y pruebas de exposición al 19,4%. Globalmente, en los adultos con anafilaxia por alergia a fármacos y alimentos incluidos en Alergológica 2014, se hicieron pruebas cutáneas al 75%, determinación de IgE específica al 48,6% y prueba de exposición al 33,3% ⁴². Estos datos difieren con las pruebas realizadas en los pacientes adultos con anafilaxia exclusivamente por medicamentos y alimentos de este estudio (pruebas cutáneas 82,5%, IgE 65% y exposición 60%), a los que se le realizaron más determinaciones de IgE específica y pruebas de exposición. Estas diferencias en cuanto al número de pruebas de exposición y determinación de IgE específica pueden deberse a la heterogeneidad de las fuentes que aportaron datos a Alergológica 2014, en la que se incluyeron hospitales de diferentes niveles, pero también consultas privadas. En estas últimas, la práctica habitual se ve condicionada por los medios disponibles, ofreciendo menos frecuentemente determinadas pruebas, como las de exposición.

La utilidad de la determinación de triptasa sérica en los pacientes con anafilaxia no se limita al estudio del episodio agudo, donde tiene gran valor para apoyar el diagnóstico, especialmente si se hace de forma seriada ¹⁰².

La anafilaxia es una manifestación común en los pacientes con mastocitosis sistémica y otros trastornos de la activación mastocitaria ¹⁰⁴, con una prevalencia en pacientes con mastocitosis de entre el 20% y el 49%. La anafilaxia puede ser la primera manifestación de los trastornos de activación mastocitaria, especialmente en aquellos que cursan sin afectación cutánea ^{167,168}. Para ello, es de utilidad la medición de la concentración de triptasa sérica basal en los pacientes que han presentado un episodio de anafilaxia, especialmente en aquellos de mayor gravedad ¹⁰³.

Entre los pacientes incluidos en este estudio, se pudo determinar el nivel de triptasa sérica basal sólo en 36 adultos y 29 niños. Entre ellos, un adulto y un niño, presentaron niveles persistentemente elevados, tras un único episodio de anafilaxia. Ambos pacientes fueron diagnosticados posteriormente de síndrome de activación mastocitaria no clonal. En esos pacientes, la enfermedad no se habría detectado si no se hubiese estudiado el biomarcador.

Los niveles de triptasa sérica basal fueron más bajos entre los niños que entre los adultos, ya que los niveles de triptasa aumentan fisiológicamente con la edad ^{169,170}. En este estudio, no se observaron diferencias significativas en la concentración de triptasa, relacionada con la gravedad de los síntomas, a pesar de que dichas diferencias han sido descritas en otros trabajos ^{37,171}.

5.4 ETIOLOGÍA DE LA ANAFILAXIA

Otro de los aspectos importantes de este estudio fue que, con objeto de determinar la verdadera etiología de la anafilaxia, se realizó un estudio alergológico completo.

Aunque el 71,6% de los adultos y el 100% de los niños recibieron por escrito la recomendación de solicitar una consulta, de forma preferente, en el Servicio de Alergología,

tras su asistencia en Urgencias, acudieron a las mismas el 51,7% de los adultos y el 88,7% de los niños.

A pesar de que la anafilaxia es una enfermedad grave, y potencialmente mortal, donde la evitación del agente causal es fundamental para prevenir nuevos episodios, los pacientes, especialmente los adultos, parecen demostrar cierta resistencia a acudir a la consulta de Alergia, donde dicho desencadenante puede ser determinado con una mayor fiabilidad. Es probable, que este hecho esté relacionado con el desconocimiento que existe en la población general, acerca de las enfermedades alérgicas. En un estudio realizado en Madrid, en el año 2010, sólo el 17% de los padres de pacientes con alergia a alimentos, consideraba que la población general estuviese bien informada sobre las repercusiones de esta enfermedad¹⁷².

La Alergología no es una especialidad de enseñanza obligatoria en la mayor parte de las facultades españolas o de otras partes del mundo ¹⁷³. Esto produce una falta de conocimiento en los médicos no especialistas acerca de las enfermedades alérgicas, en general, y de la anafilaxia, en particular, lo que ha sido objetivado en diferentes ocasiones ^{174,175}, incluso entre profesionales de centros académicos ¹⁷⁶. Este hecho no parece haber cambiado, a pesar del esfuerzo realizado por diferentes organizaciones por difundir el conocimiento sobre la anafilaxia ¹⁴, y puede repercutir en que la información sobre la importancia de la realización del estudio alergológico, dado a los pacientes en urgencias, no sea lo suficientemente completa o enfática.

Es llamativa la alta tasa de asistencia al Servicio de Alergología entre los pacientes en edad pediátrica, muy superior a la de los adultos. Parece sugerir que, mientras que los padres están dispuestos a invertir tiempo y esfuerzo en la salud de sus hijos, la disposición no es tan favorable cuando el paciente es uno mismo.

Aunque fue imposible estudiar la totalidad de los pacientes atendidos en urgencias, lo que nos habría permitido identificar la frecuencia exacta de los desencadenantes reales de la anafilaxia, los grupos estudiados eran representativos de la totalidad en las diferentes variables demográficas y clínicas, sobre todo en la población infantil, ya que el 88,7% se hizo el estudio. El grupo de adultos es algo menos representativo, ya que existía una pequeña

diferencia en la edad. Ésta no lleva a sospechar grandes diferencias, pues era de una mediana de 42,7 años en la totalidad de los pacientes, atendidos en el Servicio de Urgencias, a 49,8 años en el grupo estudiado en Alergia. El resto de las características de la población era similar. En cualquier caso, el dato importante que se extrae del estudio es que existe una disociación entre la etiología de la anafilaxia sospechada por el médico de urgencias y la real. Esto limita la validez de los estudios basados en urgencias.

Los medicamentos fueron los principales desencadenantes de anafilaxia entre los adultos, seguido de los alimentos.

La alergia a fármacos fue el agente causal de anafilaxia mejor identificado por los médicos del Servicio de Urgencias de adultos, siendo importante reseñar que una vez que el médico de urgencias sospecha un fármaco, éste suele estar identificado correctamente y se dan las medidas de evitación correctas.

Por el contrario, la alergia a alimentos se identifica con menos facilidad en Urgencias de adultos, y fue más frecuente tras el estudio alergológico (25%) de lo que cabría esperar con la sospecha inicial (15%). Sólo un tercio de los casos fueron detectados en el Servicio de Urgencias, y entre estos, la recomendación de evitar el grupo alimentario correcto sólo se emitió en la mitad de ellos.

En los niños, la alergia a alimentos fue el agente etiológico de anafilaxia de forma casi exclusiva. La importancia de la alergia a los alimentos como desencadenante de anafilaxia en niños fue mucho mayor tras confirmarse el diagnóstico alergológico (89,8%), de lo que se anticipaba en Urgencias (67,8%). Sólo tres pacientes en edad infantil sufrieron anafilaxia por otro motivo.

Aunque globalmente, la leche de vaca fue el alimento que más frecuentemente produjo anafilaxia en los niños, esto variaba según la edad de los pacientes, ya que la introducción de los alimentos en esta población se realiza de forma paulatina. Así, la leche fue el principal causante en menores de un año de edad y el huevo entre los niños de 1 a 3 años de edad. Esto no es más que un reflejo de la dieta habitual que corresponde a cada edad.

La alergia al parásito *Anisakis simplex* fue responsable de una quinta parte de los casos de anafilaxia entre los adultos. Sin embargo, sólo fue sospechado como agente causal en el Servicio de Urgencias en un 3,3% de los casos. La variación en el tiempo de latencia entre la ingesta del pescado y el inicio de la anafilaxia pueden hacer muy difícil la sospecha de este alérgeno.

El *Anisakis simplex* sólo se reseña como causa frecuente de anafilaxia en los otros estudios españoles, donde supone un 10,8% de los desencadenantes sospechados en Alorcón³⁵ y un 4,9% de los confirmados en Barcelona³⁷.

La alergia al veneno de los insectos también se revela como una causa frecuente de anafilaxia en la mayoría de los trabajos, llegando hasta un 31,2% en Berlín⁶⁷, y alcanzando sus cotas más bajas en otras zonas urbanas del sur de Europa (Milán⁵⁶, Alorcón³⁵ y Barcelona³⁷), lo que sugiere que la diferencia en la proporción de anafilaxias causadas por picaduras de insectos está claramente relacionada con la diferente exposición a éstas en función de la geografía.

Precisamente en el estudio de Barcelona, prospectivo en población adulta, se determinaron las causas de anafilaxia tras la consulta con un alergólogo. La distribución de los agentes etiológicos fue similar a la del presente estudio, aunque en aquél no se detallaron los datos acerca de la discrepancia entre la sospecha en urgencias y el diagnóstico final³⁷.

Casi la mitad de los pacientes, adultos (45%) y niños (39%), no conocían la causa de su reacción al salir de los Servicios de Urgencias y, por lo tanto, carecían de indicaciones sobre cómo evitar que se desencadenara un nuevo episodio de anafilaxia. En gran parte (90,4%), el estudio alergológico reveló el desencadenante. Asimismo, el número de pacientes con sospecha de anafilaxia de idiopática en Urgencias se redujo un 60% entre los adultos y un 75% entre los niños, al finalizar el estudio alergológico.

Para analizar las diferencias entre la etiología de la anafilaxia sospechada en las urgencias y la confirmada tras un estudio alergológico, es necesario fijarse, no sólo en el número de pacientes que padeció una anafilaxia, causada por los diferentes agentes etiológicos, sino que es necesario analizar las diferencias caso a caso. Para eso, se realizó un estudio

de correlación que analizó el grado de acuerdo entre la sospecha reflejada por los médicos que atendieron el cuadro agudo, la sospecha del propio paciente o de sus acompañantes, y el diagnóstico emitido por el alergólogo que atendió a los pacientes en la consulta.

El grado de acuerdo entre la sospecha etiológica, tanto del médico de urgencias como del propio paciente, y el diagnóstico final, fue débil en el caso de los adultos y algo más elevado en el caso de los niños. En el caso de los pacientes en edad infantil, la sospecha de éstos o sus padres, sí tenía un grado de correlación más elevado con el diagnóstico final que el formulado por el médico de Urgencias. El grado de mayor acuerdo entre la observación del médico de Urgencias y el diagnóstico alergológico se dio en los pacientes de menos de un año de vida. Este hecho parece obedecer a una menor exposición a agentes desencadenantes de anafilaxia, debido a una alimentación más limitada, lo que hace más sencillo la identificación del alérgeno responsable.

El Servicios de Urgencias, es el lugar donde se puede tratar de forma adecuada la anafilaxia y expresar una sospecha acerca de su desencadenante, pero donde se carece de las herramientas necesarias de alcanzar un diagnóstico etiológico a los pacientes con anafilaxia. Por este motivo, es especialmente importante que los pacientes sean remitidos de forma preferente a la consulta de Alergología, con objeto de minimizar el riesgo de recurrencia de la anafilaxia. Es posible, que esta carencia pudiese ser suplida, al menos parcialmente, con la instauración de un puesto de guardia de Alergología, al igual que existe actualmente en nuestro propio centro con otras especialidades con patología específica. No sólo se ofrecería a los pacientes una atención de mayor calidad, sino que posiblemente sirviese para aumentar el conocimiento de la patología alérgica entre el resto de médicos de los Servicios de Urgencias. Además, un alergólogo de guardia podría atender también otras dolencias propias de la especialidad, como la urticaria, el angioedema y el asma bronquial.

La mayor parte de los estudios epidemiológicos realizados en servicios de urgencias, describen diagnósticos de presunción, y no las confirmadas tras un estudio alergológico. En estos, la frecuencia de los diferentes desencadenantes es variable y no coincide con la hallada en nuestro estudio. Llama la atención, la amplia proporción de pacientes con diagnóstico de anafilaxia idiopática, que llega hasta un 44,9% en adultos ⁶⁵ y 31,6% en niños ⁵⁹, como con-

secuencia de no haber realizado el estudio alergológico. En otro trabajo, publicado en 1998, se describió que en la consulta de Alergia del Hospital General de Albacete, la anafilaxia idiopática supuso un 22,9% de los pacientes con esta patología ⁴¹, un dato más cercano al hallado en nuestra población. Como se ha visto en este estudio, la proporción de anafilaxia idiopática disminuye notablemente tras el estudio alergológico.

En el caso de los estudios centrados en poblaciones pediátricas, todos coinciden en el hecho de que los alimentos son la principal causa de anafilaxia en niños. En nuestro trabajo, el grado de concordancia entre la sospecha etiológica del paciente o familiar y el resultado del estudio, es mayor que en adultos. Todos los estudios donde se detallan los grupos de alimentos implicados están realizados en EE. UU. y Canadá ^{50,62,63,66}, salvo uno que se llevó a cabo en Australia ⁵⁹. En las series localizadas en el continente americano, los frutos secos fueron la principal causa de anafilaxia en niños, mientras que en el australiano, como ocurre en el presente estudio, la leche fue la principal causa de alergia a alimentos. El único estudio que describe las causas de anafilaxia por grupos de edad, establece la división a los 6 años, donde se observó que los agentes etiológicos se modificaban con la edad. Concretamente, los frutos secos y leche perdían importancia en los niños mayores, aumentando la de los mariscos ⁶³. Esta variación de los agentes causantes de alergia alimentaria en niños con la edad, también se ha observado en nuestro estudio.

5.5 TRATAMIENTO

La adrenalina intramuscular es el tratamiento de elección para la anafilaxia, según reflejan todas las guías de práctica clínica, incluyendo la última revisión de la Biblioteca Cochrane ¹³⁵. La Organización Mundial de la Salud considera la adrenalina un fármaco esencial para el tratamiento de la anafilaxia ¹³⁹. Su administración tardía se ha relacionado con un aumento de la mortalidad de esta enfermedad ¹⁷⁷.

A pesar de esto, la adrenalina sigue sin usarse sistemáticamente en la anafilaxia. En este estudio, se ha objetivado que aproximadamente un 60% de niños y adultos no recibieron adrenalina como tratamiento del cuadro. Además, la vía intramuscular sólo se utilizó en una tercera parte de los adultos a los que se les administró la adrenalina.

Los corticoides y los antihistamínicos fueron los fármacos más utilizados, llegando a doblar la frecuencia de uso de la adrenalina. El uso de broncodilatadores en los niños (33,8%) fue mucho más alto que en los adultos (6,9%), a pesar de que la afectación del aparato respiratorio no lo fue. Sin embargo, la auscultación de sibilancias fue mucho más frecuente en niños que en adultos, quienes aquejaron principalmente afectación a nivel laríngeo. Debido a las características anatómicas de los niños, existe una mayor tendencia al broncoespasmo, en los primeros años de vida, ante diferentes estímulos¹⁷⁸, lo que explicaría la frecuencia de sibilancias y, consecuentemente, el mayor uso de broncodilatadores en los niños con anafilaxia.

La infrautilización de la adrenalina es una característica habitual descrita en la práctica totalidad de los estudios realizados en los servicios de urgencias, alcanzando valores que van del 5,7% al 89%^{56,60}, aunque en la mayor parte de los casos se utiliza entre el 20 y el 30% de las ocasiones^{15,54,64,65,67}. Este uso parece relacionarse con un temor, por parte de los médicos de urgencias, a los efectos adversos más graves de la adrenalina^{145,175,179}. Esta situación parece mejorar con la implantación de protocolos en los servicios de urgencias^{180,181}. En los Servicios de Urgencias del Hospital General Universitario Gregorio Marañón existen sendos protocolos de tratamiento de la anafilaxia (ver apéndice 8.1), en los que se incluye el uso de adrenalina, lo que podría explicar la mayor tasa de uso hallada en este estudio. El hecho de que algunos cuadros lleguen a los hospitales de forma tardía, en muchas ocasiones en fase de resolución, puede ser otra de las razones que justifique el bajo uso de adrenalina.

En los 249 pacientes con anafilaxia, se analizaron las variables que pudiesen explicar el uso de adrenalina a su llegada a urgencias y se observó que el ser diagnosticado de anafilaxia, por el médico de urgencias, aumentaba 33 veces las probabilidades de recibir adrenalina, independientemente de sexo, edad, antecedentes personales de atopia, ser niño o adulto y, más llamativamente, de la propia gravedad del cuadro que presentaban los pacientes. Esta es una de las razones de peso para invitar a los facultativos a llamar a la anafilaxia por su nombre.

Los autoinyectores de adrenalina son los dispositivos recomendados para administrar adrenalina de forma extrahospitalaria¹⁷⁷. Por este motivo, se recomienda que los pacientes

que hayan sufrido al menos un episodio de anafilaxia y que están en riesgo de recurrencia, deban llevar 1 ó 2 autoinyectores consigo y ser entrenados en su correcto uso ¹⁸².

Sin embargo, tras su atención en urgencias, menos de un 10%, tanto de los adultos como de los niños, recibieron una prescripción de adrenalina autoinyectable. Por el contrario, en la consulta de Alergia de adultos, el 28,3% de los pacientes recibió dicha recomendación. Esta proporción fue mayor (47,1%) si se excluían del análisis los pacientes alérgicos a fármacos, que generalmente se acepta que no precisan portar adrenalina, dado que la exposición accidental al fármaco es muy poco probable ⁸. En la consulta de Alergología infantil, el 79,5% de los niños mayores de 3 años recibieron una prescripción de adrenalina autoinyectable. Según las guías de práctica clínica, estos dispositivos no están indicados en pacientes con menos de 15 kg de peso corporal ¹⁷⁷.

No se observó que la prescripción de adrenalina autoinyectable se relacionase con el grupo de edad, la gravedad del cuadro, haber sido diagnosticado de anafilaxia en urgencias, haber recibido adrenalina en urgencias, sexo o antecedentes de atopia. Sólo el que la anafilaxia hubiese sido causada por alergia a alimentos aumentaba 15 veces las probabilidades de recibir adrenalina. Los alimentos pueden ser tomados de forma inadvertida, con más facilidad que los fármacos, especialmente en los alimentos industriales y en los preparados fuera del domicilio, por lo que es más importante que los pacientes que estén en riesgo sepan como reaccionar ante esta eventualidad.

Según los datos disponibles en la literatura médica, a pesar de que la prescripción de adrenalina autoinyectable se recomienda de forma unívoca en todas las guías de tratamiento de la anafilaxia, lo habitual es que no se prescriba en todos los pacientes. Según una encuesta realizada en Holanda, en 2011, sólo el 8,7% de los adolescentes con alergia a alimentos había recibido la recomendación de llevar un autoinyector ¹⁸³. En otra serie de encuestas realizadas en Canadá, el 45% de los pacientes con anafilaxia por alimentos reconocían haber recibido una prescripción ^{184,185}. En el otro extremo, según un estudio retrospectivo realizado en varias clínicas de Alergología italianas, en 2011, al 89% de los pacientes adultos con anafilaxia por alimentos se les recomendó comprar adrenalina autoinyectable ¹⁸⁶.

Este hecho no parece deberse a un desconocimiento por parte de los especialistas sobre la conveniencia de prescribir adrenalina. En un estudio, recientemente publicado en el área metropolitana de Barcelona, realizado entre 183 pediatras, con y sin conocimientos específicos de Alergología, se observó que el grado de conocimiento sobre las indicaciones de adrenalina autoinyectables entre estos especialistas era muy elevado, con una tasa de respuestas adecuadas en hasta el 98% ¹⁸⁷.

Una vez prescrita, el uso posterior de adrenalina por parte de los pacientes tampoco se da en todos los casos. En una encuesta en Norteamérica, entre casi 2000 usuarios de la web www.epipen.org, un portal dirigido a usuarios de un conocido autoinyector de adrenalina, se concluyó que sólo el 27% lo utilizaron durante su última reacción ¹⁸⁸. En un grupo canadiense de pacientes con anafilaxia por alimentos, con bajos ingresos, sólo el 56,9% de los que habían recibido la prescripción de adrenalina autoinyectable, la habían adquirido ¹⁸⁵. Es decir, que no basta con extender una receta de adrenalina a los pacientes con anafilaxia. Es necesaria una labor de educación para que superen el miedo a aplicarse una inyección y para que aprendan cómo y cuándo utilizar su autoinyector correctamente, haciendo énfasis en la importancia de administrarse un fármaco que puede salvarles la vida.

5.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En la realización de este estudio se han dirigido grandes esfuerzos para evitar las limitaciones que están presentes en trabajos precedentes. Se ha buscado un método para la inclusión de pacientes, como es la revisión manual de las historias, con soporte informático cuando ha sido factible, que maximizase el número de casos. Sin embargo, esta metodología consume mucho tiempo y no es posible realizarla en poblaciones grandes.

Se ha realizado un seguimiento de los pacientes tras su asistencia en el Servicio de Urgencias y se han recogido datos del estudio alergológico, con objeto de describir la etiología real de la anafilaxia. Se han incluido pacientes de todas las edades, divididos entre adultos y niños para poder analizar las características propias de la enfermedad en las diferentes etapas de la vida. Se ha alcanzado un importante número de casos, si se compara con otros

estudios publicados, convirtiéndose en una de las cohortes más importantes de la literatura¹⁸⁹.

Sin embargo, el estudio adolece de ciertas limitaciones que deben ser sorteadas en el futuro para mejorar el conocimiento acerca de la anafilaxia.

El primero es que los datos de pacientes adultos se recogieron durante un período de 1 año, frente a los 2 que se observó la Sección de Urgencias de Pediatría, lo que probablemente incide en que los hallazgos del primer estudio sean menos representativos que los del segundo.

En segundo lugar, existe un posible sesgo de selección en cuanto a la gravedad de la anafilaxia. El Hospital General Universitario Gregorio Marañón es un centro de tercer nivel. Es probable que los pacientes con cuadros de menor gravedad hayan sido atendidos en dependencias extrahospitalarias y que no hayan sido remitidos posteriormente a Urgencias. Por otra parte, las muertes por anafilaxia rara vez llegan a un hospital, ya que son reacciones muy rápidas. Asimismo, al estar realizado en un único centro, estos resultados pueden no resultar extrapolables a otros grupos de pacientes o niveles de atención sanitaria.

No todos los pacientes acudieron al Servicio de Alergología para ser estudiados posteriormente. Esto fue más importante en el caso de los pacientes adultos. Es posible que las frecuencias concretas de los diferentes agentes causales de anafilaxia variasen si se hubiese estudiado a una proporción más amplia.

No se incluyeron todos los pacientes en el mismo intervalo de tiempo. Los adultos fueron incluidos entre 2009 y 2010, mientras que los niños entre 2012 y 2014. Aunque es poco probable, con períodos tan prolongados (3 años en total) y con tan poca diferencia de tiempo entre los dos estudios, es posible que algún factor externo, como la intensidad de las epidemias anuales de virus respiratorios o la hipotética aparición o retirada de un fármaco, pudiera haber afectado a la comparabilidad de los dos grupos.

Finalmente, dado que el diagnóstico de la anafilaxia se basa en criterios clínicos, que se recogieron de la historia clínica de urgencias, es posible algunos casos puedan haber

sido reflejados incorrectamente en la historia clínica y que algún paciente con anafilaxia no haya sido incluido o que algún caso de anafilaxia fuese en realidad un falso positivo.

6

Conclusiones

1. La anafilaxia tiene una incidencia baja en los Servicios de Urgencias del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Afecta a pacientes de cualquier edad, desde lactantes hasta ancianos, sin diferencias por sexo, aunque es más frecuente entre la población pediátrica.
2. La afectación cutáneo-mucosa es el grupo de signos y síntomas que más frecuentemente aparecen en la anafilaxia, seguido de los respiratorios y los digestivos. Estos últimos, se dan con mayor frecuencia en los niños, mientras que en los adultos predomina la afectación cardiovascular.
3. En los Servicios de Urgencias se infravalora la anafilaxia. Sin embargo, su diagnóstico determina la administración de adrenalina, independientemente de la gravedad del cuadro, así como la atención en el área de observación y, por tanto, las medidas de vigilancia a las que se somete. La prescripción de adrenalina autoinyectable en Urgencias es inusual.
4. Los estudios de la etiología de la anafilaxia, basados en los diagnósticos de servicios de urgencias, no recogen las causas reales de anafilaxia. La principal causa de anafilaxia entre los adultos es la alergia a fármacos y entre los niños, de forma casi exclusiva, los alimentos, variando los grupos alimentarios según la edad.

7

Bibliografía

1. Ring J, Behrendt H, de Weck A. History and classification of anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy*. 2010;95:1-11.
2. Ring J, Brockow K, Behrendt H. History and classification of anaphylaxis. En: Bock G, Good J, editores. *Anaphylaxis: Novartis Foundation Symposium 257*. Chichester: John Wiley and Sons, Ltd.; 2004. p. 6-15.
3. Magendie F. Lectures on the blood and on the changes which it undergoes during disease delivered at the College of France in 1837-8. Philadelphia: Haswell, Barrington and Haswell; 1839.
4. Portier P, Richet C. De l'action anaphylactique de quelques venins. *Comptes Rendus Soc Biol*. 1902;54:170-2.
5. Nobel Media AB. Charles Richet - Nobel Lecture: Anaphylaxis [Internet]. Nobelprize.org. 2014 [fecha de consulta 16 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1913/richet-lecture.html
6. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr. NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 391-7.
7. Cardona Dahl V, Cabañes Higuero N, Chivato Pérez T, Guardia Martínez P, Fernández Rivas MM, Freijó Martín C, et al. GALAXIA: Guía de actuación en anafilaxia. Madrid: SEAIC; 2009.
8. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69:1026-45.
9. Simons FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:625-8.
10. Marquès Amat L, Baltasar Drago MA, Granel Tena C, Guspí Bori R. Anafilaxia. En: Hernández AP, González IJD, editores. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon; 2007. p. 1634-55.
11. Simons FER, Arduzzo LRF, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162:193-204.
12. Fineman SM, Bowman SH, Campbell RL, Dowling P, Rourke DO, Russell WS, et al. Addressing barriers to emergency anaphylaxis care: from emergency medical services to emergency department to outpatient follow-up. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; doi: 10.1016/j.anai.2015.07.008.
13. Tejedor-Alonso MA, Moro Moro M, Múgica-García M. Epidemiology of Anaphylaxis : Contributions From the Last 10 Years. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:163-75.
14. Sclar DA, Lieberman PL. Anaphylaxis: underdiagnosed, underreported, and undertreated. *Am J Med*. 2014;127:S1-5.
15. Klein JS, Yocum MW. Underreporting of anaphylaxis in a community emergency room. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95:637-8.
16. Trojan T, Ma Y, Khan DA. Anaphylaxis Identification Using Direct and Combined ICD-9 Methods. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:AB224.
17. Tanno LK, Ganem F, Demoly P, Toscano CM, Bierrenbach AL. Undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. *Allergy*. 2012;67:783-9.
18. Mulla ZD, Lin RY, Simon MR. Perspectives on anaphylaxis epidemiology in the United States with new data and analyses. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11:37-44.

19. Schneider G, Kachroo S, Jones N, Crean S, Rotella P, Avetisyan R, et al. A systematic review of validated methods for identifying anaphylaxis, including anaphylactic shock and angioneurotic edema, using administrative and claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:240-7.
20. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:536-42.
21. Boros CA, Kay D, Gold MS. Parent reported allergy and anaphylaxis in 4173 South Australian children. *J Paediatr Child Heal.* 2000;36:36-40.
22. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States. *Arch Intern Med.* 2001;161:15.
23. Simons FE, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: A novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:647-51.
24. Peng MM, Jick H. A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med.* 2004;164:317-9.
25. Lieberman P, Camargo Jr. CA, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:596-602.
26. Rangaraj S, Tuthill D, Burr M, Alfaham M. Childhood epidemiology of anaphylaxis and epinephrine prescriptions in Wales: 1994-1999. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:S75.
27. Panesar SS, Javad S, De Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: A systematic review. *Allergy.* 2013;68:1353-61.
28. Sheikh A, Hippisley-Cox J, Newton J, Fenty J. Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. *J R Soc Med.* 2008;101:139-43.
29. Wood RA, Camargo CA, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:461-7.
30. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:452-6.
31. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: A study over a 3-year period comprising 940 000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:285-90.
32. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St Sauver JL, Weaver A, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1161-5.
33. González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LAG. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: A United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1098-104.
34. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Mugica Garcia M V, Esteban Hernandez J, Rosado Ingelmo A, Vila Albelda C, et al. Incidence of anaphylaxis in the city of Alcorcon (Spain): a population-based study. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:578-89.
35. Moro Moro M, Tejedor Alonso MA, Esteban Hernandez J, Mugica Garcia M V, Rosado Ingelmo A, Vila Albelda C. Incidence of

- anaphylaxis and subtypes of anaphylaxis in a general hospital emergency department. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:142-9.
36. Tejedor Alonso MA, Moro MM, Hernandez JE, Mugica Garcia M V, Albelda C V, Ingelmo AR, et al. Incidence of anaphylaxis in hospitalized patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156:212-20.
 37. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Estes O, Garriga T, et al. Usefulness and Limitations of Sequential Serum Tryptase for the Diagnosis of Anaphylaxis in 102 Patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;160:192-9.
 38. Ruiz-Hornillos F, Dávila G, De Castro F, Rubio M, Rojas Pérez-Ezquerro P. Anafilaxia: diagnóstico etiológico. *Arch Alerg Inm Clin*. 2008;39:83-9.
 39. Acero S, Tabar A, García B, Echechipia S, Olaguibel J. Anafilaxia: diagnóstico etiológico. *Alergol Inmunol Clin*. 1999;14:133-7.
 40. Cosmes PM, Moreno Ancillo A DC. Anaphylaxis in northern Extremadura. *Alergol Inmunol Clin*. 2002;17:8-12.
 41. Tejedor Alonso M. Anafilaxia idiopática. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid; 1998.
 42. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. *Alergológica* 2014 (datos no publicados).
 43. Vetander M, Helander D, Flodström C, Ostblom E, Alfvén T, Ly DH, et al. Anaphylaxis and reactions to foods in children - a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:568-77.
 44. Iribarren C, Tolstykh I V., Miller MK, Eisner MD. Asthma and the prospective risk of anaphylactic shock and other allergy diagnoses in a large integrated health care delivery system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:371-7.
 45. Camargo CA, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:131-6.
 46. Mullins RJ, Clark S, Camargo CA. Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: More evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:488-95.
 47. Rudders SA, Banerji A, Corel B, Clark S, Camargo CA. Multicenter study of repeat epinephrine treatments for food-related anaphylaxis. *Pediatrics*. 2010;125:e711-8.
 48. Hoyos-Bachiloglu R, S. Morales P, Cerda J, Talesnik E, González G, Camargo CA, et al. Higher latitude and lower solar radiation influence on anaphylaxis in Chilean children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:338-43.
 49. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis epidemic: fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1166-8.
 50. Dyer A, Lau CH, Smith TL, Smith BM, Gupta RS. Pediatric emergency department visits and hospitalizations due to food-induced anaphylaxis in Illinois. *Ann Allergy Asthma Immunol*. American College of Allergy, Asthma & Immunology; 2015;115: 56-62.
 51. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Mosquera González M, Rodríguez-Alvarez M, Pérez Fernández E, Latasa Zamalloa P, et al. Increased incidence of admissions for anaphylaxis in Spain 1998-2011. *Allergy*. 2015;70:880-3.
 52. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax*. 2007;62:91-6.
 53. Stewart AG, Ewan PW. The incidence, aetiology and management of anaphylaxis

- presenting to an accident and emergency department. *QJM*. 1996;89:859-64.
54. Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:861-6.
 55. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, et al. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985-1996). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87:27-32.
 56. Pastorello EA, Rivolta F, Bianchi M, Mauro M, Pravettoni V. Incidence of anaphylaxis in the emergency department of a general hospital in Milan. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;756:11-7.
 57. Bellou A, Manel J, Samman-Kaakaji H, de Korwin JD, Moneret-Vautrin DA, Bollaert PE, et al. Spectrum of acute allergic diseases in an emergency department: an evaluation of one years' experience. *Emerg Med*. 2003;15:341-7.
 58. Smit D V, Cameron PA, Rainer TH. Anaphylaxis presentations to an emergency department in Hong Kong: incidence and predictors of biphasic reactions. *J Emerg Med*. 2005;28:381-8.
 59. Braganza SC, Acworth JP, McKinnon DRL, Peake JE, Brown FT. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child*. 2006;91:159-63.
 60. Poachanukoon O, Paopairochanakorn C. Incidence of anaphylaxis in the emergency department: a 1-year study in a university hospital. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2006;24:111-6.
 61. Techapornroong M, Akrawinthawong K, Cheungpasitporn W, Ruxrungtham K. Anaphylaxis: a ten years inpatient retrospective study. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010;28:262-9.
 62. Rudders S a., Banerji A, Vassallo MF, Clark S, Camargo C a. Trends in pediatric emergency department visits for food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:385-8.
 63. Huang F, Chawla K, Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: Triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129.
 64. Calderón E, Méndez J, Nazario S. Anaphylaxis diagnosis and treatment at an emergency department in Puerto Rico. *P R Health Sci J*. 2013;32:170-4.
 65. Lauritano EC, Novi A, Santoro MC, Casagrande I. Incidence, clinical features and management of acute allergic reactions: the experience of a single, Italian Emergency Department. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:39-44.
 66. Ben-Shoshan M, La Vieille S, Eisman H, Alizadehfar R, Mill C, Perkins E, et al. Anaphylaxis treated in a Canadian pediatric hospital: Incidence, clinical characteristics, triggers, and management. *J Allergy Clin Immunol*. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; 2013;132:739-41.
 67. Beyer K, Eckermann O, Hompes S, Grabenhenrich L, Worm M. Anaphylaxis in an emergency setting - Elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. *Allergy*. 2012;67:1451-6.
 68. Chipps BE. Update in pediatric anaphylaxis: a systematic review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013;52:451-61.
 69. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:832-6.
 70. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S161-81.

71. Coombs RRA. The Jack Pepys Lecture The hypersensitivity reactions-some personal reflections. *Clin Exp Allergy*. 1992;22:673-80.
72. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DB, Finkelman FD, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:S2-24.
73. Rivera J, Gilfillan AM. Molecular regulation of mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1214-25.
74. Greenberger PA, Ditto AM. Anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:S80-3.
75. Finkelman FD. Anaphylaxis: Lessons from mouse models. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:506-15.
76. Kajiwaru N, Sasaki T, Bradding P, Cruse G, Sagara H, Ohmori K, et al. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1137-45.
77. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med*. 2008;358:28-35.
78. Cox L, Platts-Mills TAE, Finegold I, Schwartz LB, Simons FER, Wallace D V. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1373-7.
79. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1378-81.
80. Dreyfus DH, Randolph CC. Characterization of an anaphylactoid reaction to omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:624-7.
81. Stallmach A, Giese T, Schmidt C, Meuer SC, Zeuzem SS. Severe anaphylactic reaction to infliximab: successful treatment with adalimumab - report of a case. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:627-30.
82. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: A large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1315-24.
83. Weiss ME, Nyhan D, Peng ZK, Horrow JC, Lowenstein E, Hirshman C, et al. Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. *N Engl J Med*. 1989;320:886-92.
84. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:389-99.
85. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:748-52.
86. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:442-77.
87. Alqurashi W, Stiell I, Chan K, Neto G, Alsadoon A, Wells G. Epidemiology and clinical predictors of biphasic reactions in children with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; doi: 10.1016/j.anai.2015.05.013.
88. Lieberman PL. Anaphylaxis. En: Adkinson NF, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER, editores. *Middleton's Allergy*. Saint Louis: Mosby; 2009. p. 1027-49.

89. Campbell RL, Li JTC, Nicklas RA, Sadosty AT. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:599-608.
90. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res.* 1966;3: 331-3.
91. Ring J, Behrendt H. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Classification and pathophysiology. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1999;17:387-99.
92. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:371-6.
93. Stone SF, Cotterell C, Isbister GK, Holdgate A, Brown SGA. Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: Identification of potential mediators of acute allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:786-92.
94. Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. *Physiol Rev.* 1997;77:1033-79.
95. McNeil HP, Adachi R, Stevens RL. Mast cell-restricted tryptases: Structure and function in inflammation and pathogen defense. *J Biol Chem.* 2007;282:20785-9.
96. Castells MC, Irani AM, Schwartz LB. Evaluation of human peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase. *J Immunol.* 1987;138:2184-9.
97. Schwartz LB, Irani AM, Roller K, Castells MC, Schechter NM. Quantitation of histamine, tryptase, and chymase in dispersed human T and TC mast cells. *J Immunol.* 1987;138:2611-5.
98. Schwartz LB. Diagnostic Value of Tryptase in Anaphylaxis and Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26:451-63.
99. Hogan AD, Schwartz LB. Markers of mast cell degranulation. *Methods.* 1997;13:43-52.
100. Ordoqui E, Zubeldia JM, Aranzábal a, Rubio M, Herrero T, Tornero P, et al. Serum tryptase levels in adverse drug reactions. *Allergy.* 1997;52:1102-5.
101. Schwartz LB, Yunginger JW, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest.* 1989;83:1551-5.
102. Brown SG, Stone SF. Laboratory diagnosis of acute anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:1660-2.
103. Alvarez-Twose I, Gonzalez de Olano D, Sanchez-Munoz L, Matito A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157:275-80.
104. Prieto-García A, Alvarez-Perea A, Matito A, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Escribano L, et al. Systemic mastocytosis presenting as IgE-mediated food-induced anaphylaxis: A report of two cases. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:456-8.
105. Sala-Cunill A, Cardona V. Biomarkers of anaphylaxis, beyond tryptase. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15:329-36.
106. Takeda J, Ueda E, Takahashi J, Fukushima K. Plasma N-methylhistamine concentration as an indicator of histamine release by intravenous d-tubocurarine in humans: preliminary study in five patients by radioimmunoassay kits. *Anesth Analg.* 1995;80:1015-7.
107. Oosting E, Keyzer JJ, Wolthers BG. Correlation between urinary levels of histamine metabolites in 24-hour urine and morning urine samples of man: influence of histamine-rich food. *Agents Actions.* 1989;27:205-7.
108. Satomura K, Shimizu S, Nagato T, Komeichi H, Osuga M, Katsuta Y, et al. Establishment

- of an assay method for human mast cell chymase. *Hepatol Res.* 2002; 24:361-7.
109. Zhou X, Whitworth HS, M. E-K, Brown TA, Goswami R, Eren E, et al. Mast Cell Chymase: A Useful Serum Marker in Anaphylaxis (abstract). *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:AB143.
 110. Nishio H, Takai S, Miyazaki M, Horiuchi H, Osawa M, Uemura K, et al. Usefulness of serum mast cell-specific chymase levels for postmortem diagnosis of anaphylaxis. *Int J Legal Med.* 2005;119:331-4.
 111. Brown T, Whitworth HS, Zhou XY, Lau L, Eren E, Walls AF. Mast Cell Carboxypeptidase as a Confirmatory and Predictive Marker in Allergic Reactions to Drugs (abstract). *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:AB143.
 112. Sala-Cunill A, Björkqvist J, Senter R, Guilarte M, Cardona V, Labrador M, et al. Plasma contact system activation drives anaphylaxis in severe mast cell-mediated allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1031-43.
 113. Ono E, Taniguchi M, Mita H, Fukutomi Y, Higashi N, Miyazaki E, et al. Increased production of cysteinyl leukotrienes and prostaglandin D₂ during human anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:72-80.
 114. Awad JA, Morrow JD, Roberts LJ. Detection of the major urinary metabolite of prostaglandin D₂ in the circulation: Demonstration of elevated levels in patients with disorders of systemic mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93:817-24.
 115. Karasawa K. Clinical aspects of plasma platelet-activating factor-acetylhydrolase. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2006;1761:1359-72.
 116. Perelman B, Adil A, Vadas P. Relationship between platelet activating factor acetylhydrolase activity and apolipoprotein B levels in patients with peanut allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10:20.
 117. Pravettoni V, Piantanida M, Primavesi L, Forti S, Pastorello EA. Basal platelet-activating factor acetylhydrolase: prognostic marker of severe Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1218-20.
 118. Brown SGA, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: Clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1141-9.
 119. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21:333-47.
 120. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21:422-41.
 121. Bas M, Greve J, Strassen U, Khosravani F, Hoffmann TK, Kojda G. Angioedema induced by cardiovascular drugs: new players join old friends. *Allergy.* 2015; doi: 10.1111/all.12680.
 122. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc J-J, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J.* 2009; 30:2631-71.
 123. Druey KM, Greipp PR. Narrative review: The systemic capillary leak syndrome. *Ann Intern Med.* 2010;153:90-8.
 124. Fleet RP, Dupuis G, Marchand A, Burelle D, Beitman BD. Panic disorder, chest pain and

- coronary artery disease: literature review. *Can J Cardiol*. 1994;10:827-34.
125. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011;4:13-37.
 126. Hungerford JM. Scombroid poisoning: a review. *Toxicon*. 2010;56:231-43.
 127. Freeman M. Reconsidering the effects of monosodium glutamate: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract*. 2006;18: 482-6.
 128. Brown SGA, Mullins RJ, Gold MS. Anaphylaxis: diagnosis and management. *Med J Aust*. 2006;185:283-9.
 129. Simons FER. Differential diagnosis of anaphylaxis in children and adults [Internet]. Post T, UpToDate, Waltham M, editores. UpToDate. 2015 [fecha de consulta 18 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.uptodate.com>.
 130. Greenberger PA. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27:273-93, vii - viii.
 131. Dhami S, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Worm M, Bilò MB, et al. Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy*. 2014;69:168-75.
 132. Ring J, Grosber M, Mohrenschlager M, Brockow K. Anaphylaxis: acute treatment and management. *Chem Immunol Allergy*. 2010;95:201-10.
 133. Alvarez-Perea A, Rodríguez Mazariego E, Núñez Cabezas T, Pelta Fernández R. Alergia de la piel y de las mucosas. Urticaria, angioedema, anafilaxia. *Medicine*. 2013;11:1778-87.
 134. Simons FE, Sheikh A. Evidence-based management of anaphylaxis. *Allergy*. 2007;62:827-9.
 135. Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: cochrane systematic review. *Allergy*. 2009;64:204-12.
 136. Brown SGA. Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:359-64.
 137. Anchor J, Settupane RA. Appropriate use of epinephrine in anaphylaxis. *Am J Emerg Med*. 2004;22:488-90.
 138. Simons FER. Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:384-93.
 139. Kemp SF, Lockey RF, Simons FE. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy*. 2008;63: 1061-70.
 140. Simons FER. First-aid treatment of anaphylaxis to food: Focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:837-44.
 141. Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:354-61.
 142. Parameters JTF on P, American Academy of Allergy A and I, American College of Allergy A and I, Joint Council of Allergy A and I. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:S483-523.
 143. Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions- Guidelines for healthcare providers. *Resuscitation*. 2008;77:157-69.
 144. McLean-Tooke APC, Bethune CA, Fay AC, Spickett GP. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ*. 2003;327:1332-5.

145. Kanwar M, Irvin CB, Frank JJ, Weber K, Rosman H. Confusion about epinephrine dosing leading to iatrogenic overdose: a life-threatening problem with a potential solution. *Ann Emerg Med.* 2010;55:341-4.
146. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy.* 2007;62:857-71.
147. Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J.* 2005;22:272-3.
148. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy.* 2007;62:830-7.
149. Banerji A, Long AA, Camargo CA. Diphenhydramine versus nonsedating antihistamines for acute allergic reactions: A literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:418-26.
150. Lin RY, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, Bakalchuk L, et al. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann Emerg Med.* 2000;36:462-8.
151. Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FER, Sheikh A. H2-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:126-31.
152. Choo KJ, Simons E, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy.* 2010;65:1205-11.
153. Castells MC. A New Era for Drug Desensitizations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:639-40.
154. Thong BY-H, Mirakian R, Castells M, Pichler W, Romano A, Bonadonna P, et al. A world allergy organization international survey on diagnostic procedures and therapies in drug allergy/hypersensitivity. *World Allergy Organ J.* 2011;4:257-70.
155. Graft DF. Insect sting allergy. *Med Clin North Am.* 2006;90:211-32.
156. Finegold I. Issues in stinging insect allergy immunotherapy: a review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8:343-7.
157. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane database Syst Rev.* 2012;10:CD008838.
158. Golden DBK. Insect allergy. En: Adkinson NF, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER, editores. *Middleton's Allergy.* Saint Louis: Mosby; 2009. p. 1260-73.
159. Alvaro M, Muraro A. Oral immunotherapy in food allergy: present and future. *An Pediatr (Barc).* 2015;82:213-5.
160. Vickery BP, Burks W. Oral immunotherapy for food allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22:765-70.
161. Burbank AJ, Burks W. Food specific oral immunotherapy: a potential treatment for food allergy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9:1147-9.
162. Fick RB. Anti-IgE as novel therapy for the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 1999;5:76-80.
163. Easthope S, Jarvis B. Omalizumab. *Drugs.* 2001;61:253-60; discussion 261.
164. El-Qutob D. Off-Label Uses of Omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015; doi:10.1007/s12016-015-8490-y.
165. Feigelman S. Growth, Development, and Behavior. En: Kliegman R, Stanton B, Schor N, St. Geme J, Behrman R, editores. *Nelson*

- textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 26-39.
- alérgicos y de sus familiares. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid; 2010.
166. Walsh KE, Cutrona SL, Foy S, Baker MA, Forrow S, Shoaibi A, et al. Validation of anaphylaxis in the Food and Drug Administration's Mini-Sentinel. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22:1205-13.
 167. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: A study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2008;63:226-32.
 168. González De Olano D, De La Hoz Caballer B, Núñez López R, Sánchez Muñoz L, Cuevas Agustín M, Diéguez MC, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: A study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1547-55.
 169. Schliemann S, Seyfarth F, Hipler U-C, Elsner P. Impact of age and heterophilic interference on the basal serum tryptase, a risk indication for anaphylaxis, in 1,092 dermatology patients. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:484-9.
 170. Gonzalez-Quintela A, Vizcaino L, Gude F, Rey J, Meijide L, Fernandez-Merino C, et al. Factors influencing serum total tryptase concentrations in a general adult population. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:701-6.
 171. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Muller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1047-54.
 172. Alonso Lebrero E. Impacto de la alergia a alimentos en la vida cotidiana de los niños
 173. Potter PC, Warner JO, Pawankar RS, Warner JA, Van Cauwenberge P, Kaliner MA. Medical education in Allergy. En: Pawankar R, Holgate ST, Canonica GW, Lockey RF, Blaiss MS, editores. *World Allergy Organization White Book on Allergy: Update 2013.* Milwaukee: WAO; 2013. p. 155-8.
 174. Kastner M, Harada L, Wasserman S. Gaps in anaphylaxis management at the level of physicians, patients, and the community: a systematic review of the literature. *Allergy.* 2010;65:435-44.
 175. Droste J, Narayan N. Hospital doctors' knowledge of adrenaline (epinephrine) administration in anaphylaxis in adults is deficient. *Resuscitation.* 2010;81:1057-8.
 176. Stukus DR, Green T, Montandon S V, Wada KJ. Deficits in allergy knowledge among physicians at academic medical centers. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115:51-5.
 177. Sicherer SH, Simons FER. Self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics.* 2007;119:638-46.
 178. Sarnaik AP, Heidemann SM. Respiratory pathophysiology and regulation. En: Kliegman R, Stanton B, Schor N, St. Geme J, Behrman R, editores. *Nelson textbook of Pediatrics.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 1419-21.
 179. Simons FE, Simons KJ. Epinephrine (adrenaline) in anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy.* 2010;95:211-22.
 180. Nowak RM, Macias CG. Anaphylaxis on the other front line: Perspectives from the emergency department. *Am J Med.* 2014;127.
 181. Arroabarren E, Lasa EM, Olaciregui I, Sarasqueta C, Muñoz JA, Pérez-Yarza EG. Improving anaphylaxis management in a

- pediatric emergency department. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:708-14.
182. Niggemann B, Beyer K. Adrenaline autoinjectors in food allergy: in for a cent, in for a euro? *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:506-8.
 183. Flokstra-de Blok BMJ, Doriene van Ginkel C, Roerdink EM, Kroeze MAJM, Stel AA, van der Meulen GN, et al. Extremely low prevalence of epinephrine autoinjectors in high-risk food-allergic adolescents in Dutch high schools. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:374-7.
 184. Soller L, Fragapane J, Ben-Shoshan M, Harrington DW, Alizadehfard R, Joseph L, et al. Possession of epinephrine auto-injectors by Canadians with food allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:426-8.
 185. Soller L, Cherkaoui S, Ben-Shoshan M, Harrington DW, Knoll M, Fragapane J, et al. Likelihood of being prescribed an epinephrine autoinjector in allergic Canadians with lower educational levels. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:326-9.
 186. Asero R, Antonicelli L, Arena A, Bommarito L, Caruso B, Colombo G, et al. Epinephrine autoinjector prescription in food-allergic adults: symptom-based only or allergen-based also? An Italian multi-centre study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2010;42:25-31.
 187. Gómez Galán C, Ferré Ybarz L, Peña Peloeche MA, Sansosti Viltes A, de la Borbolla Morán JM, Torredemer Palau A, et al. Intention to prescribe self-injectable epinephrine: Are there differences depending on who assesses the patient post-reaction? *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43:286-91.
 188. Simons FE, Clark S, Camargo Jr. CA. Anaphylaxis in the community: learning from the survivors. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:301-6.
 189. Alvarez-Perea A, Tomás-Pérez M, Martínez-Lezcano P, Marco G, Pérez D, Zubeldia JM, et al. Anaphylaxis in Adolescent/Adult Patients Treated in the Emergency Department: Differences Between Initial Impressions and the Definitive Diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25:288-94.
 190. Altman DG. Some common problems in Medical Research. En: *Practical statistics for medical research.* Londres: Chapman & Hall; 1991. p. 396-439.
 191. Sabban S. Development of an in vitro model system for studying the interaction of *Equus caballus* IgE with its high-affinity Fc receptor. Tesis doctoral. Universidad de Sheffield; 2011.
 192. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:33-7.
 193. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:871-3.

8

Apéndices

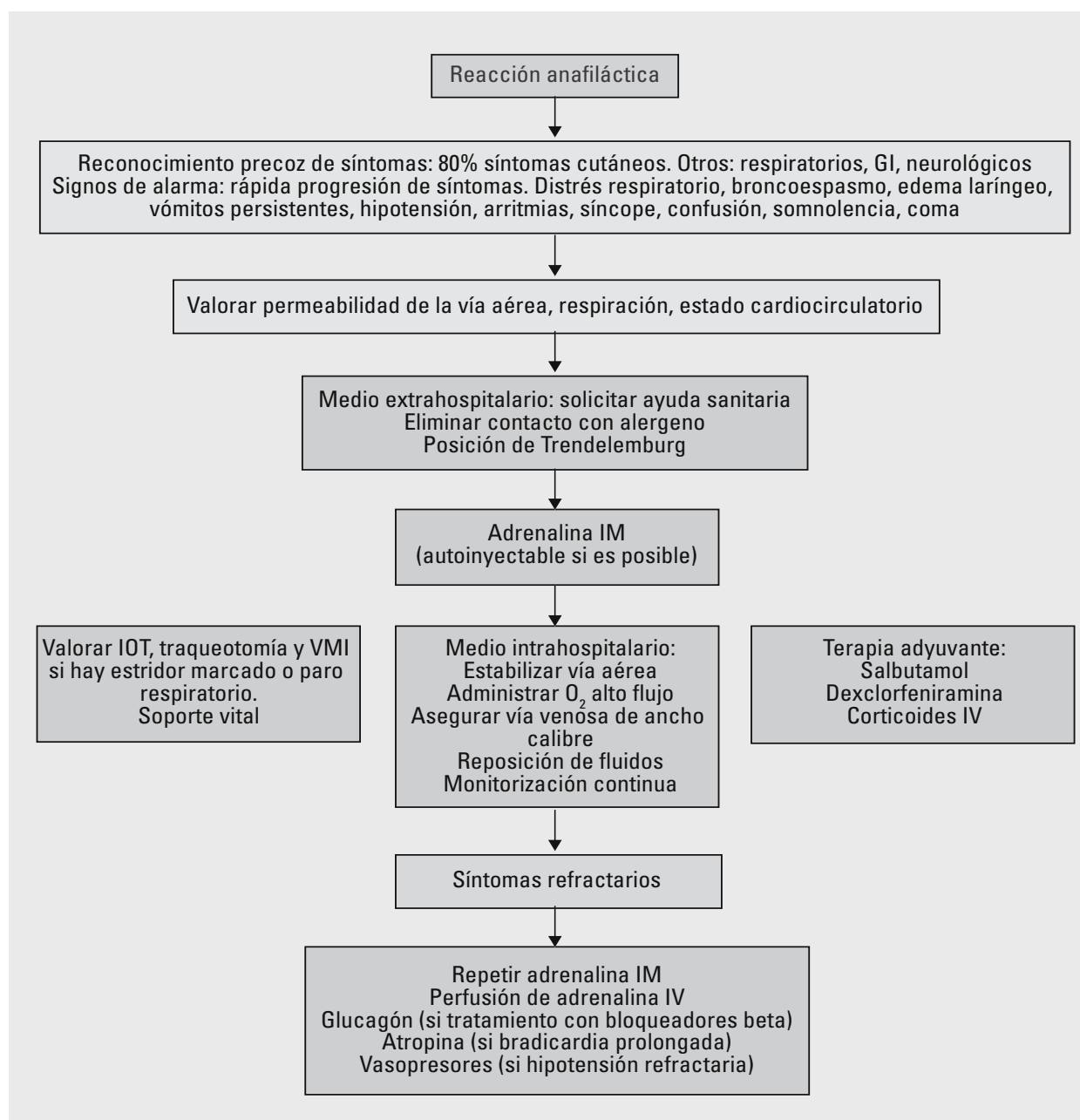
Contenido

8.1	Protocolos de Urgencias.	179
8.2	Formularios de recogida de datos	185
8.3	Consentimientos informados	193
8.4	Producción científica	201

Protocolos de Urgencias

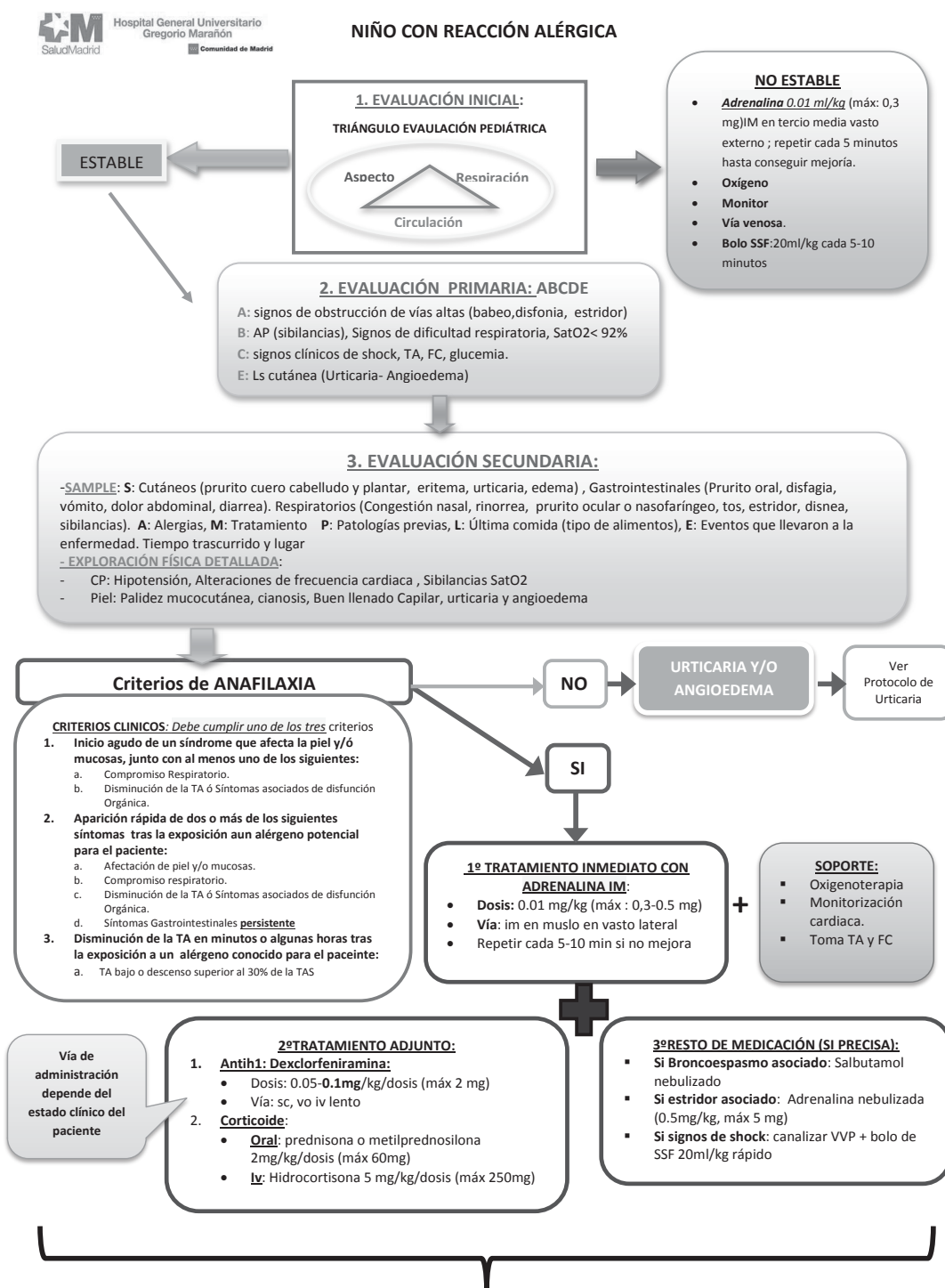
Protocolo de Anafilaxia del Servicio de Urgencias de adultos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

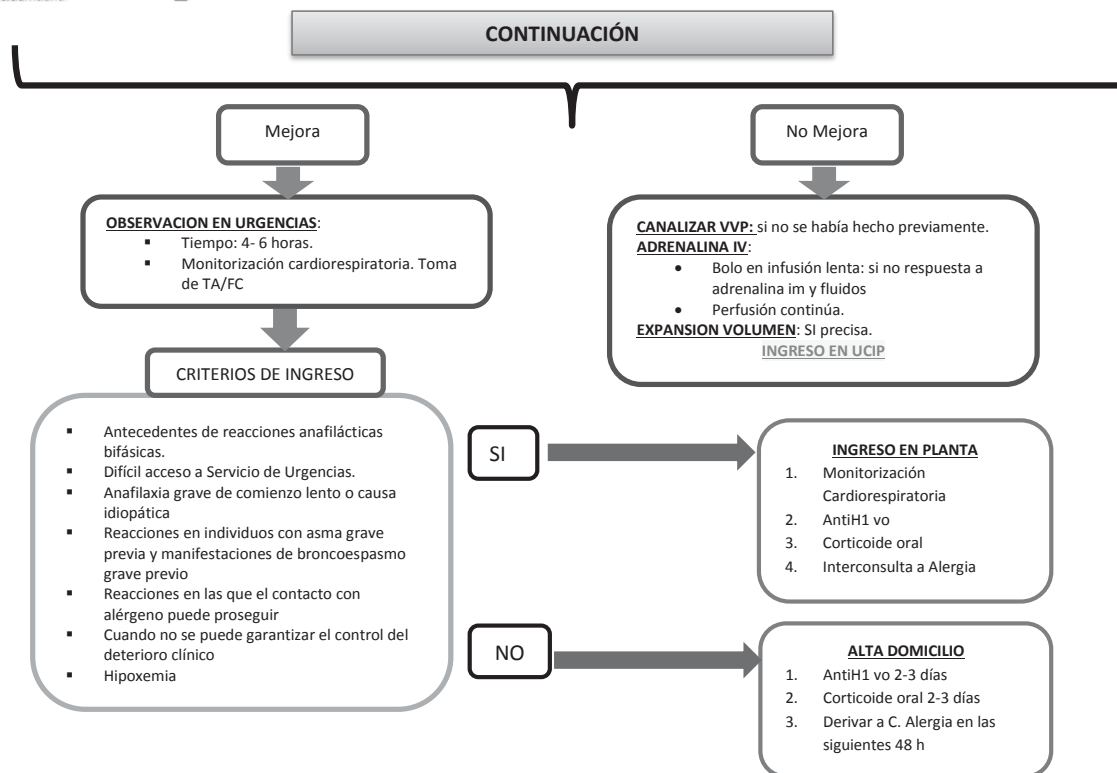
Francisco Javier de Castro Martínez, Sonsoles Infante Herrero, M^a Eugenia García Leoni, Margarita Ganzo Pinzón.



Protocolo de Urticaria-Anafilaxia de la Sección de Urgencias de Pediatría del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Dasha Roa Medellín, Elena Alonso Lebrero, Alberto Alvarez-Perea, María Concepción Mínguez.





3.EVALUACIÓN TERCIARIA :

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS: No necesario excepto determinación de Triptasa

!!!!!!**Sólo realizar si se canaliza VVP!!!!!!**

1. Primera toma una vez instaurado el tratamiento. (1-2h)
2. Trascorridas 6 horas del inicio de los síntomas. (6-12h)
3. Después de 24 horas de resuelto el cuadro (Triptasa Basal)

TRATAMIENTOS:

PRINCIPIO ACTIVO	VIA DE ADMINISTRACION	DOSIS (MG/KG/DOSIS)	DOSIS MÁX	PRESENTACION COMERCIAL
Adrenalina	IM (vasto lateral)	0.01 mg/kg/dosis	0.3-0.5mg (dosis)	Adrenalina 1/1000 (1ml=1mg)
Dexclorfeniramina	Sc, IM, IV (adm lenta)	0.05-0.1mg/kg/dosis	2 mg-5 mg (dosis)	Polaramine o Dexclorfeniramina amp 5mg/2ml
Dexclorfeniramina	VO	0.15-0,3 mg/kg/ día cada 6-8 horas	2 mg (dosis)	Polaramine jarabe 5ml/2mg
Prednisona	VO	Bolo: 2 mg/kg/dosis Día: 1-2mg/kg/día (c8-12h)	60 mg/dosis	Prednisona jarabe:
Metilprednisolona	Vo, im, iv	Bolo: 2 mg/kg/dosis Día: 1-2mg/kg/día (c8-12h)	60 mg/dosis	Urbason 8,16,40mg
Prednisolona	vo	Bolo: 2 mg/kg/dosis Día: 1-2mg/kg/día (c8-12h)	60mg/dosis	Estilsona gotas (1ml=7mg)
Hidrocortisona	Iv, im	Bolo: 5 mg/kg/doss	250-500mg/dosis	Actocortina
Hidroxicina	vo	1-2mg/kg/día c8h	25 mg/dosis.	Atarax comp 25 mg. Atarax jarabe:10mg/5 ml
Glucagón (pacientes con betabloq resistentes a tto con adrenalina)	Iv (infusión en 5 min)	20-30mcg/kg/dosis	1mg/dosis	

Formularios de recogida de datos

Formulario para recogida de datos en el Servicio de Urgencias de adultos

ANAFILAXIA URGENCIAS

F. Nac: ____ / ____ / 19____ Sexo: M / F Fecha atención: ____ / ____ / 20____ Fecha recogida: ____ / ____ / 20____

Antecedentes alérgicos:

☐ RC ☐ Asma ☐ D. Atópica ☐ Medicamentos ☐ Alimentos ☐ Alimentos

☐ Otros: _____

Episodio actual:

TA 1: ____ / ____ TA 2: ____ / ____ FC: ____ SatO2: ____ %

Desencadenante (paciente): _____

Latencia: ____ min. Dosis: ____ Resolución: ____ min.

Clínica: ☐ Cutánea (Urticaria, AE, prurito aislado, otros _____)

☐ Respiratoria ☐ TGI ☐ ORL (ocupación faríngea) ☐ SNC (Cefalea, otros) ☐ Pérdida de consciencia

☐ Otros: _____

Juicio clínico: _____

Desencadenante (médico): _____

Tto urgencias: ☐ AntiH1 ☐ AntiH2 ☐ Corticoesteroides ☐ Adrenalina (S.C. / I.M.)

☐ Otros: _____

Alta:

Tto alta: ☐ AntiH1 ☐ AntiH2 ☐ Corticoesteroides ☐ Adrenalina

☐ Otros: _____

☐ Derivación.

Formulario para recogida de datos en la Sección de Urgencias de Pediatría

ANAFILAXIA URGENCIAS PEDIATRÍA

F. Nac: ____ / ____ / 20____ Sexo: M / F Fecha atención: ____ / ____ / 201____

Antecedentes alérgicos:

☐ RC ☐ Asma ☐ D. Atópica ☐ Medicamentos ☐ Alimentos ☐ Alimentos

☐ Otros: _____

Episodio actual:

TA 1: ____ / ____ TA 2: ____ / ____ FC: ____ SatO2: ____ %

Desencadenante (paciente): _____

☐ Alimentos (Leche, huevo, FFSS, pescado, otros _____)

☐ Medicamentos ☐ Himenópteros ☐ Anisakis ☐ Otros _____

Clínica:

☐ Cutánea (Urticaria, AE, prurito, flushing, otros _____)

☐ Respiratoria (Disnea, edema laríngeo, sibilancias, SatO2<95%, cianosis, otros _____)

☐ TGI (náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, otros _____)

☐ Cardiovascular (Mareo, dolor torácico, hipotensión, taquicardia, síncope, otros _____)

☐ Otros: _____

☐ Gravedad [hTA ± síncope ± SatO2<90%] ☐ Shock [hTA ± síncope]

Juicio clínico: _____

_____ ☐ Anafilaxia ☐ Shock

Desencadenante (médico): _____

☐ Alimentos (Leche, huevo, FFSS, pescado, otros _____)

☐ Medicamentos ☐ Himenópteros ☐ Anisakis ☐ Otros

Tratamiento:

Tto urgencias: ☐ AntiH1 ☐ Corticoides ☐ Broncodilatadores (B2, CC) ☐ Adrenalina (S.C. / I.M.)

☐ Otros: _____

Tto alta: ☐ AntiH1 ☐ Corticoides ☐ Broncodilatadores ☐ Adrenalina ☐ Otros: _____

Derivación:

☐ Alergología ☐ Otros: _____

Formulario para recogida de datos en el Servicio de Alergología**ANAFILAXIA CONSULTA**

Primera cita: ____ / ____ / 20____

Fecha informe: ____ / ____ / 20____

JD: _____
_____Causa: _____
_____ ☐ Coincide

Método diagnóstico:

☐ Anamnesis ☐ PC ☐ CAP ☐ Provocación ☐ Exclusión

Tryptasa sérica basal: _____

Tratamiento:Tto alta: ☐ Adrenalina autoinyectable ☐ Otros: _____
_____☐ Prohibiciones: _____
_____☐ Alta ☐ Revisión

Consentimientos informados



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO DE ALERGIA A ALIMENTOS

El estudio de la alergia a alimentos consiste en la realización de una serie de pruebas que incluyen desde los tests cutáneos, hasta las pruebas de provocación o tolerancia oral, además de los estudios de laboratorio que se precisen. Las pruebas cutáneas se realizan aplicando sobre la piel una pequeña cantidad del alimento en extracto o en fresco y pinchando la piel con una lanceta. En la mayoría de las ocasiones las pruebas de provocación o tolerancia con alimentos son necesarias para confirmar o descartar un diagnóstico de alergia a alimentos. Se realizan administrando por vía oral cantidades progresivamente crecientes del alimento hasta una cantidad normal para la edad del paciente.

Estas pruebas no están exentas de riesgo. La provocación puede ser negativa, con buena tolerancia del alimento, lo que significa que puede tomarlo, o puede ser positiva produciendo una reacción de mayor o menor intensidad que la que motivó la consulta (urticaria, angioedema, vómitos, diarrea, rinitis, asma, anafilaxia).

Las pruebas serán realizadas por personal sanitario especializado en las mismas, y durante su realización usted recibirá continuamente la asistencia médica necesaria.

La importancia de la realización de las pruebas de provocación radica en la necesidad de conocer exactamente el/los alimentos que deben ser excluidos de la dieta del paciente y evitar en lo posible nuevas reacciones.

Nombre del paciente _____
DNI _____
Médico que informa _____
Nº colegiado _____
Fecha _____

Declaro que:

- He comprendido la naturaleza y propósito de las pruebas a alimentos.
- Me han sido explicados los posibles beneficios y riesgos del procedimiento mencionado.
- Estoy satisfecho de la información recibida.
- He podido formular todas las preguntas que he creído conveniente y he tenido la oportunidad de aclarar mis dudas.
- En consecuencia, libre y voluntariamente autorizo a que me sean realizadas las pruebas del estudio de alergia a alimentos.
- Entiendo que este consentimiento puede ser revocado por mí en cualquier momento.
- Y para que conste, firmo el presente documento, después de haberlo leído.

Firma del Paciente Firma del médico

Consentimiento subrogado

Nombre del representante legal en caso de incapacidad del paciente para prestar consentimiento, ya sea por minoría de edad, incapacidad legal o incompetencia, con indicación del carácter con que interviene (padre, madre, tutor, etc..)

Nombre _____
DNI _____
En calidad de _____,
autorizo la realización del procedimiento mencionado.

Firma del representante legal

SERVICIO DE ALERGOLOGÍA

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PRÁCTICA DEL ESTUDIO SOBRE REACCIONES ALÉRGICAS A MEDICAMENTOS

Nombre del paciente.....D.N.I.....

Nombre de la persona responsable del paciente.....D.N.I.....

Nombre del médico que le informa.....

Las **reacciones adversas a medicamentos** son de causa variada, y una de ellas es la alérgica. Para poder realizar el estudio que confirme o excluya una reacción alérgica a medicamentos se pueden utilizar diversos métodos, cuyo empleo depende del tipo de reacción que el paciente refiere al realizar la historia clínica y del o de los medicamentos implicados, y fundamentalmente son:

Pruebas cutáneas**Pruebas en sangre** (análisis)***Pruebas de exposición al / los medicamentos implicados**

A su vez, las **pruebas cutáneas** son de varios tipos (punción, inyección intradérmica, parche, etc) y se aplican dependiendo del tipo de reacción que refiere el paciente y del medicamento sospechoso. Estas pruebas cutáneas sólo tienen verdadero valor diagnóstico con algunos medicamentos en caso de ser positivas, y no lo tienen con otros.

En algunos casos (pocos) se pueden hacer **análisis de sangre** para ayudar al diagnóstico, que solamente tienen valor si el resultado es positivo.

Las **pruebas de exposición al medicamento** consiste en administrar cantidades crecientes del medicamento cuya implicación o no en la reacción no ha podido ser demostrada por otros métodos.

El médico decidirá qué tipo de pruebas se han de emplear en cada caso, dependiendo de diversos factores, pero fundamentalmente de si el paciente conoce o no el nombre del o de los medicamentos que originaron la reacción sospechosa (o su composición); del tiempo transcurrido desde que tuvo lugar la reacción; y de la naturaleza del o de los medicamentos sospechosos.

Riesgos típicos de estas pruebas

- Las pruebas hechas mediante análisis sólo tienen el riesgo propio de la extracción de sangre.
- Las pruebas cutáneas pueden producir **reacciones locales o generales** en algunos casos.
- Las pruebas de exposición al fármaco pueden producir **reacciones generales** en algunos casos.

Las **reacciones locales** consisten en la aparición de enrojecimiento o inflamación con picor localizada en el lugar de aplicación de la prueba.

Las **reacciones generales** pueden ser de naturaleza muy variada, desde picor más o menos intenso, urticaria, rinitis, asma, hasta síntomas de anafilaxia (mareo y/o pérdida de conciencia, bajada de tensión, a la vez que urticaria de piel o mucosas, vómitos, etc.).

Sólo de forma muy excepcional se puede producir la muerte del paciente, pero puede suceder aunque sea en una porción ínfima de casos.

Riesgos personalizados : Estos riesgos están incrementados según el estado de salud previa del paciente, y en su caso especialmente de :

Declaro que he sido informado por el médico de los riesgos de estas pruebas, que me ha explicado las posibles alternativas, que puedo solicitar ampliación de la información, y que sé que en cualquier momento puedo retirar mi consentimiento sin explicar la causa. Estoy satisfecho con la información recibida, he podido formular todas las preguntas que he creído conveniente, y me ha aclarado todas las dudas planteadas. En consecuencia, doy mi consentimiento para que realicen este estudio.

Firma del Paciente o persona responsable

Firma del Médico

Madrid a.....de.....de 2.01



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIO DE ALERGIA A MEDICAMENTOS.

Nombre del paciente

D.N.I.

Nombre del médico que informa

Fecha: Madrid a, de De 201

INFORMACIÓN

El estudio de alergia a medicamentos consiste en la realización de pruebas cutáneas y/o tolerancia además de los estudios de laboratorio que precise. La prueba de tolerancia consiste en la administración de cantidades progresivamente crecientes del fármaco para ver si se reproducen los síntomas que el paciente atribuye a la administración de dicho fármaco.

Estas pruebas no están exentas de riesgo porque aunque raramente pueden aparecer complicaciones generalmente menores, excepcionalmente pueden ser graves hasta el punto de comprometer la vida.

Las pruebas se realizan con el equipo técnico y personal sanitario especializado en las mismas, estando protegido con la asistencia médica y sanitaria adecuada y con los tratamientos que precise.

Una vez finalizado el estudio, la tolerancia a un determinado medicamento no excluye que en un futuro más o menos lejano puede sensibilizarse a él.

DECLARACIONES Y FIRMAS

Declaro que:

- He sido informado de forma comprensible de la naturaleza y riesgo del procedimiento mencionado, así como de sus alternativas.
- Estoy satisfecho con la información recibida, pudiendo formular todas las preguntas que he creído convenientes, siendo aclaradas mis dudas.
- En consecuencia autorizo voluntariamente como representante legal, a la realización del estudio, pudiendo no obstante revocarlo en cualquier momento.
- En caso de no aceptar el estudio deberán suspender el medicamento sospechoso y aquellos pertenecientes a la misma familia farmacológica procediendo a administrar una medicación alternativa.

Firma del paciente o su
Representante legal

Firma del médico

Producción científica

Durante la elaboración de la investigación que se presenta en esta tesis doctoral, se han publicado resultados en revistas y comunicado en congresos científicos internacionales:

ARTÍCULOS ORIGINALES:

Alvarez-Perea A, Tomás-Pérez M, Martínez-Lezcano P, Marco G, Pérez D, Zubeldia JM, Baeza ML. Anaphylaxis in adolescent/adult patients treated in the Emergency Department: differences between the initial impressions and the definitive diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25: 288-294.

Alvarez-Perea A, Ameiro B, Zambrano G, Morales C, Rodríguez A, Noguerado B, Zubeldia JM, Baeza ML. Anaphylaxis in the Pediatric Emergency Department: allergologic diagnosis. En preparación.

PONENCIA EN CONGRESO:

Alvarez-Perea A. Aproximación epidemiológica a la anafilaxia. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22 (Suppl 1): 97-98.

Ponencia en el XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

COMUNICACIONES A CONGRESOS:

Alvarez-Perea A, Tomás M, Marco G, Martínez P, Pérez D, Baeza ML. Incidencia, causas y manejo de anafilaxia en un servicio de urgencias. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20 (Suppl 2):281.

Aceptado en el XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

Tomás M, **Alvarez-Perea A**, Pérez D, Marco G, Martínez P, Baeza ML. Uso de la adrenalina en pacientes con anafilaxia en un servicio de urgencias. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20 (Suppl 2):281.

Aceptado en el XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

Alvarez-Perea A, Margarita T, Martínez P, Pérez D, Marco G, Baeza ML. Epinephrine Use In Anaphylaxis In A Spanish Emergency Room. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: AB45.

Aceptado en el 2011 *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting*.

Alvarez-Perea A, Martínez P, Marco G, Tomás M, Pérez D, Baeza ML. Anaphylaxis in a Spanish emergency room: the allergologic study. *Allergy* 2011; 66 (Suppl s94): 527.

Aceptado en el 30th *Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*.

Martínez P, Marco G, Pérez D, Margarita T, Prieto A, Baeza ML, **Alvarez-Perea A**. Baseline Serum Tryptase Levels in Patients who Suffered Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: AB182.

Aceptado en el 2012 *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting*.

Ameiro B, Noguerado B, Zambrano G, Morales C, Guzmán M, Baeza ML, **Alvarez-Perea A**. Characteristics Of Anaphylaxis In a Pediatric Emergency Unit. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: AB22.

Aceptado en el 2014 *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting*.

Ameiro B, Zambrano G, Guzmán M, Morales C, Noguerado B, Baeza ML, **Alvarez-Perea A**. Causes of Anaphylaxis in the Pediatric Population. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: AB208.

Aceptado en el 2015 *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting*.

Guzmán M, Ameiro B, Morales-Cabeza C, Zambrano G, Rodríguez A, Baeza ML, **Alvarez-Perea A**. Characteristics of anaphylaxis in a tertiary pediatric emergency department. *Allergy* 2015; 70 (Suppl s101): 306-7.

Aceptado en el 34th *Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*.

Morales-Cabeza C, Ameiro B, Guzmán M, Zambrano G, Rodríguez A, Baeza ML, **Alvarez-Perea A**. Epinephrine use in anaphylaxis in a tertiary pediatric emergency department. *Allergy* 2015; 70 (Suppl s101): 307.

Aceptado en el *34th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*.

Rodríguez A, Ameiro B, Morales C, Baeza ML, **Alvarez-Perea A**. Triptasa basal en niños con anafilaxia. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25 (Suppl 1):154.

Aceptado en el Simposio Internacional de Vía Respiratoria Única de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

Alvarez-Perea A, Tomás M, Ameiro B, Zambrano G, Baeza ML. When is epinephrine used in anaphylaxis?

Pendiente aceptación en el *2016 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting*.

ORIGINAL ARTICLE

Anaphylaxis in Adolescent/Adult Patients Treated in the Emergency Department: Differences Between Initial Impressions and the Definitive Diagnosis

Alvarez-Perea A¹, Tomás-Pérez M¹, Martínez-Lezcano P¹, Marco G^{1,2}, Pérez D¹, Zubeldia JM^{1,2,3}, Baeza ML^{1,2,3}

¹Allergy Service, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

²Gregorio Marañón Health Research Institute, Madrid, Spain

³Biomedical Research Network on Rare Diseases (CIBERER)-U761, Madrid, Spain

■ Abstract

Objectives: To contrast the initial suspected etiology of anaphylaxis with the postworkup diagnosis in patients attended at the emergency department (ED) of a tertiary-level hospital in Spain and to investigate the incidence, causes, and management of anaphylaxis.

Methods: We performed an observational study of patients aged more than 15 years who came to the ED with anaphylaxis between 2009 and 2010. All clinical records from the ED were reviewed. We recorded data on clinical management, the etiology proposed by the attending emergency physician, and the cause reported by the patient. The findings were compared with the diagnosis reached after the allergy workup.

Results: The incidence of anaphylaxis was 0.08%. The most common manifestation was skin-mucosal symptoms (98.3%). Anaphylaxis was diagnosed in the ED in only 44% of the cases, regardless of severity. Only 39.7% received epinephrine, which was administered more frequently when the ED physician diagnosed anaphylaxis, regardless of severity. A total of 60 patients were subsequently seen at the allergy department. The final etiology differed from the initial suspicion in the ED in 45% of cases. The frequency of anaphylaxis of uncertain origin decreased from 33.3% to 13.3%. After the allergy workup, drugs (41.7%) were considered the main cause of anaphylaxis, followed by food (25%).

Conclusions: The incidence of anaphylaxis (0.08%) was double that estimated in the ED. Anaphylaxis is underdiagnosed. A correct diagnosis conditions the administration of epinephrine, regardless of the severity of symptoms. The real etiology of anaphylaxis should only be proposed after an allergy workup, which is recommended in all cases, as the real cause can differ considerably from the initial impression in the ED.

Key words: Anaphylaxis. Drug allergy. Emergency department. Epidemiology. Food allergy. Etiology. Allergy study. Comparison.

■ Resumen

Objetivos: Contrastar la etiología sospechada de la anafilaxia con el diagnóstico tras el estudio alérgico en la población atendida en el Servicio de Urgencias (SU) de un hospital español de tercer nivel, y determinar incidencia, causas y manejo de la anafilaxia.

Métodos: Se realizó un estudio observacional con pacientes mayores de 15 años de edad del SU con anafilaxia, entre 2009 y 2010. Se revisaron las historias clínicas del SU. Se recogieron manejo clínico, impresión etiológica del médico de Urgencias y paciente. Éstos se compararon con el diagnóstico final tras el estudio alérgico.

Resultados: La incidencia de anafilaxia fue 0,08%. La manifestación más frecuente fue la cutáneo-mucosa (98,3%). Sólo se diagnosticó de anafilaxia al 44% de los casos, independientemente de la gravedad. El 39,7% recibió adrenalina, más frecuentemente si se diagnosticaban de anafilaxia, independientemente de la gravedad. Un total de 60 pacientes se atendieron posteriormente en Alergología. La etiología final cambió en un 45% del sospechado en el SU. El origen incierto se redujo de un 33,3% a un 13,3%. Tras el estudio alérgico, la causa más frecuente fueron los fármacos (41,7%), seguidos de los alimentos (25%).

Conclusiones: La incidencia de anafilaxia, 0,08%, dobló la estimada en el SU. La anafilaxia está infradiagnosticada, mientras que el diagnóstico correcto condiciona la administración de adrenalina, independientemente de la gravedad. La verdadera etiología de la anafilaxia debería considerarse tras el estudio alérgico, que se debería recomendar a todos los pacientes, ya que puede ser diferente de la impresión en el SU.

Palabras clave: Anafilaxia. Alergia a fármacos. Urgencias. Epidemiología. Alergia a alimentos. Etiología. Estudio alérgico. Comparación.

Aproximación epidemiológica a la anafilaxia

A Álvarez-Perea

Hospital G.U. Gregorio Marañón. Madrid

El término anafilaxia fue utilizado por primera vez en 1902 por Portier y Richet. Los estudios de este último sobre la enfermedad, aunque a la postre fueron demostrados erróneos, le valieron el premio Nobel de Medicina de 1913. Sin embargo, un siglo más tarde, sigue sin existir una definición de anafilaxia universalmente aceptada. La más utilizada en la actualidad es la publicada en el documento de consenso del simposio sobre la definición y el manejo de la anafilaxia del año 2005, que la describe como una reacción alérgica de inicio rápido que puede producir la muerte [1]. Los síntomas de la anafilaxia están causados por una liberación masiva de mediadores, principalmente de mastocitos y basófilos, que pueden tener como diana cualquier órgano. Actualmente, la anafilaxia se clasifica en inmunológica (IgE dependiente o independiente) y no inmunológica (por ejemplo, la causada por algunos contrastes iodados) (Figura 1). No obstante, dado que la presentación clínica es similar y que la actitud terapéutica debe ser idéntica, se recomienda no realizar esta distinción ante el cuadro agudo [2].

La anafilaxia es un cuadro progresivo y cambiante, en el que una reacción leve puede evolucionar rápidamente a manifestaciones graves de una manera imprevisible. Por este motivo, el manejo de urgencia de la anafilaxia se basa en el diagnóstico precoz, que es eminentemente clínico (Tabla), y en la rápida administración del tratamiento adecuado para evitar su progresión.

Los síntomas de anafilaxia no son específicos y es difícil tener un diagnóstico de certeza, sobre todo en las fases tempranas. La afectación cutáneo-mucosa es el signo más frecuente, si bien puede estar ausente en el 20% de los pacientes. Le siguen el tracto respiratorio, el sistema gastrointestinal y el cardiovascular [2]. La mayoría de los pacientes no llegan a presentar shock [3] y las tasas de mortalidad publicadas varían entre 0% y 0,94% [4].

Existen diferentes clasificaciones de la anafilaxia, según la gravedad del episodio, variable en cada momento. La más utilizada es la de Brown, publicada en el año 2004, que distingue tres estadios (leve, moderada y severa), según la extensión y los sistemas afectados. Viene avalada por las tasas de mortalidad de los diferentes grados, hallada por el investigador en una importante cohorte retrospectiva [5].

El tratamiento agudo de la anafilaxia es eminentemente sintomático (adrenalina, antihistamínicos, corticoides, etc.),

Tabla. Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia

Debe cumplirse uno de los 3 criterios siguientes:
1. Comienzo agudo (minutos u horas) con afectación de piel, mucosas o ambos. Y, al menos, uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> a. Compromiso respiratorio b. Hipotensión o síntomas sugerentes de afectación cardiovascular
2. Dos o más de los siguientes, que ocurren rápidamente tras la exposición de un alérgeno probable: <ul style="list-style-type: none"> a. Afectación de piel y/o mucosas b. Compromiso respiratorio c. Hipotensión o síntomas asociados d. Síntomas gastrointestinales persistentes
3. Hipotensión tras la exposición a un alérgeno al que el paciente estaba sensibilizado: <ul style="list-style-type: none"> a. Tensión arterial sistólica menor de 90 mm Hg o con un descenso de más del 30% de sus cifras habituales.

Adaptado de Sampson et al (1).

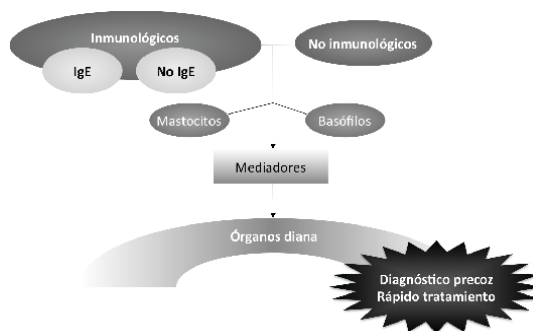


Figura 1. Etiopatogenia de la anafilaxia.

acompañando a las medidas necesarias de mantenimiento (Figura 2). Se recomienda observar al paciente entre 6 y 24 horas tras el episodio ante el riesgo de recidiva [6]. Una vez superado el episodio, es muy importante identificar el agente causal, puesto que las medidas de evitación suponen el tratamiento preventivo fundamental de nuevas reacciones anafilácticas. Por este motivo, es esencial la derivación de estos pacientes a un especialista en Alergología [2].

Incidencia, causas y manejo de anafilaxia en un servicio de Urgencias

A Álvarez-Perea, M Tomás Pérez, G Marco Martín, P Martínez Lezcano, D Pérez Alzate, ML Baeza Ochoa de Ocáriz

Servicio de Alergología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Introducción

Objetivos

Determinar la incidencia de anafilaxia en el Servicio de Urgencias del Hospital Gregorio Marañón de Madrid (SU).

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo entre junio de 2009 y marzo de 2010. Se evaluaron manualmente los informes emitidos por el SU. Se incluyeron todos los pacientes >15 años que consultaron por un cuadro de anafilaxia.

Resultados

En 9 meses, se atendieron 107.225 pacientes y se detectaron 81 casos de anafilaxia. Incidencia: 70 casos/100.000 pacientes atendidos. 45 hombres y 56 mujeres (edad media $43 \pm 16,97$ años). Referían antecedentes alérgicos un 58,3% y atopia 32,1%. La clínica referida fue cutánea (91,4%), respiratoria (81,5%), digestiva (28,4%) y cardiovascular (27,7%). Se consideró anafilaxia "grave" (hipotensión, pérdida de consciencia y/o saturación arterial de oxígeno <90%) en 20 pacientes, 18 de ellos presentaban shock anafiláctico. No hubo ningún exitus. Existió una discrepancia entre la causa más frecuentemente sospechada por el paciente (alimentos: 48,2%) y la referida por el médico de urgencias (medicamentos: 37%).

Los facultativos emitieron el diagnóstico de "anafilaxia" sólo en el 50,6% de los casos. El resto fue denominado "reacción alérgica", angioedema, urticaria u otros. Los pacientes fueron atendidos en el área de observación (59,3%) o el área de ambulantes (40,7%). Cuatro (4,9%) requirieron ingreso. Se objetivó una relación significativa entre el juicio clínico de "anafilaxia" y ser atendido en el área de Observación ($p < 0,0001$), independientemente de la gravedad del cuadro.

Conclusión

La incidencia de anafilaxia en el SU es baja, la mortalidad es muy escasa, aunque un grupo importante de pacientes presenta signos de gravedad. Los facultativos de Urgencias evitan utilizar el término "anafilaxia" en la mitad de los pacientes. Sin embargo, la denominación de "anafilaxia", independientemente de la gravedad del cuadro clínico, condiciona el área de Urgencias donde se atenderá al paciente y, por ello, la supervisión a la que vaya a ser sometido.

Anafilaxia por dietiltoluidamida

A Álvarez Perea, M Tomás Pérez, P Tornero Molina, T Herrero López

Servicio de Alergología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Introducción

La n-dietil-m-toluidamida (DEET) es uno de los repelentes de insectos más utilizados en la actualidad. Se comercializa en forma de lociones, vaporizadores y barras. La alergia a DEET es infrecuente, a pesar de lo extendido de su uso.

Material y métodos

Varón de 20 años de edad, antecedentes personales de ex-trofia vesical y urticaria recidivante idiopática en la infancia. Minutos después de la aplicación en miembros superiores de un repelente de insectos que contenía 40% DEET, 30% agua y 30% etanol, presentó prurito y eritema en los miembros superiores, en región cervical y facial, con posterior aparición de habones confluyentes, edema labial, facial y palpebral, tos y ocupación faríngea. El cuadro cedió tras tratamiento con 20 mg de ebastina y 20 mg de metilprednisolona. El paciente refería que era la primera vez que usaba un compuesto con DEET. Posteriormente toleró otro repelente de insectos con citriodol.

Se realizaron pruebas cutáneas en prick con batería estándar de inhalantes y látex, así como epicutánea en lectura inmediata con p-toluendiamina sulfato (1% en vaselina).

Ante la sospecha sobre la relación causal del DEET, se realizó una prueba de exposición tópica controlada con el repelente de insectos implicado.

Resultados

Pruebas cutáneas en prick con batería estándar inhalantes y látex: negativas.

Epicutánea en lectura inmediata con p-toluendiamina sulfato: negativa.

Exposición tópica controlada con DEET 40%: micropápulas eritemato-pruriginosas en zona de aplicación, de aparición inmediata, con extensión por cara ventral de brazo derecho, que desaparecieron 90 minutos tras tratamiento con hidrocortisona y dexclorfeniramina.

Conclusión

Presentamos un caso de anafilaxia tras la aplicación tópica de un repelente de insectos con DEET. La absorción sistémica de los preparados para aplicación tópica debe ser tenida en cuenta en los casos de anafilaxia. Aunque es infrecuente, el DEET puede producir reacciones alérgicas graves.

Anafilaxia por alergia a caqui

E Moreno Mata, A Burgos Montero, B Ruiz León,
P Gajate Fernández, LA González Sánchez, JJ Lara Muñoz

Servicio de Alergología. Hospital la Mancha Centro,
Alcázar de San Juan, Ciudad Real

Introducción

El caqui es una fruta tropical que pertenece a la familia de las Ebanáceas. Existen distintas especies y son un aporte importante en nuestra dieta de vitaminas y sustancias antioxidantes como el tantino.

Son poco frecuentes las reacciones anafilácticas por esta fruta aunque el aumento de su consumo está favoreciendo la aparición de las mismas.

Material y métodos

Paciente de 40 años sin antecedentes alérgicos previos que presenta en 2 ocasiones episodios urticariales generalizados.

Un tercer episodio de anafilaxia con compromiso respiratorio, angioedema palpebral y lesiones papulares en tronco, abdomen y espalda que precisó asistencia en Servicio de Urgencias recibiendo tratamiento corticoideo, antihistamínico, con adrenalina y oxigenoterapia. Como único desencadenante común identifica la ingesta de caquis. Tolerancia posterior de otros alimentos ingeridos concomitantemente así como los implicados en el síndrome látex-frutas (plátano, kiwi, piña, aguacate).

Se realizan pruebas cutáneas frente a aeroalérgenos, frutas, látex y *anisakis*. Se solicita analítica (hemograma, bioquímica, hormonas tiroideas, complemento, inmunoglobulinas, PCR, serología de virus hepatotropos, IgE específica frente a parásitos, látex, kiwi, plátano, piña, melocotón, albaricoque, papaya, mango, uva, aguacate y chirimoya).

Se realiza prick-prick frente a caqui y test de exposición a látex.

Resultados

El prick-test a látex resultó positivo. Test de uso frente a látex negativo. Se realizó prick-prick con caqui el cual resultó positivo.

IgE específica frente a caqui de 7,73 U/ml, siendo indetectables para el resto de alérgenos solicitados.

Conclusión

Estamos ante un caso de anafilaxia por alergia a una fruta tropical en un paciente con sensibilización subclínica a látex y ausencia de factores de riesgo de sensibilización al mismo. Es crucial evitar la ingesta de caqui y valorar futuras sensibilizaciones a otras frutas y/o látex.

Uso de la adrenalina en pacientes con anafilaxia en un Servicio de Urgencias

M Tomás Pérez, A Álvarez Perea, D Pérez Alzate, G Marco Martín, P Martínez Lezcano, ML Baeza Ochoa de Ocariz

Servicio de Alergología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Introducción

Evaluar el uso de adrenalina, la vía preferente de administración y el tratamiento aplicado en Urgencias a los pacientes con anafilaxia que acuden al Servicio de Urgencias del HGUGM de Madrid.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo durante 9 meses en el Servicio de Urgencias. Se revisaron manualmente y de forma diaria todos los informes de alta. Se seleccionaron aquellos pacientes mayores de 16 años que cumplían los criterios de anafilaxia de la *Joint Task Force* de EE.UU. Se recopilaban datos sobre el tratamiento recibido, la vía de administración y el tratamiento pautado al alta médica.

Resultados

Se revisaron 107.225 pacientes entre los cuales se identificaron 81 casos de anafilaxia. El facultativo de urgencias aplicó el término "anafilaxia" sólo a un 50,6% de los casos. Un 80,3% de los casos recibió tratamiento con corticoides, 75% con antihistamínicos y 47,6% con adrenalina. Un 83,3% de los casos a los que se denominó "anafilaxia" recibió tratamiento con adrenalina ($p=0,0001$). Un 45% de los casos con criterios de gravedad y un 44,2% de los menos graves recibió adrenalina ($p=0,798$). En el 58,6% de los casos en los que los medicamentos fueron el agente etiológico sospechado se empleó adrenalina. En el caso de los alimentos sólo en el 25% ($p=0,05$). La adrenalina se administró por vía subcutánea en 62,9% de los casos e intramuscular en 37,1%. Al alta médica, un 74,7% recibió tratamiento con antihistamínicos, 66,7% con corticoides y sólo un 6,7% adrenalina autoinyectable.

Conclusión

Los fármacos más empleados, en Urgencias y al alta, son los antihistamínicos y los corticoides.

La adrenalina como tratamiento de la anafilaxia está infrutilizada.

Un adecuado diagnóstico de "anafilaxia" asegura en mayor medida el uso de la adrenalina en estos pacientes.

La vía intramuscular en la administración de la adrenalina es todavía secundaria.

La prescripción de adrenalina autoinyectable es anecdótica.

947 Epinephrine Use In Anaphylaxis In A Spanish Emergency Room

A. Alvarez-Perea, T. Margarita, M. Patricia, P. Diana, M. Guadalupe, B. María Luisa; Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, SPAIN.

RATIONALE: To determine the management of anaphylaxis and the use of epinephrine in the ER of a Spanish third level hospital.

METHODS: A descriptive study was led from June 2009 to June 2010. Admission records were evaluated daily by the Allergy team. Patients over 15 years with anaphylaxis clinical criteria were included.

RESULTS: In 12 months, 118 cases of anaphylaxis were detected (incidence: 0.08%). Mean age 43 ± 16 years, 50% women. The ER physicians had given the diagnosis of anaphylaxis in only 44.9% of the patients. Others: allergic reaction, urticaria, angioedema. Severity signs were found in 26 patients (Brown, 2004), of which 22 had anaphylactic shock. No deaths were registered.

Epinephrine was administered to 40.7% patients (41.7% subcutaneous, 35.4% intramuscular), more often to those identified by the ER as anaphylaxis (83.3%, $p < 0.0001$). Epinephrine use was independent of severity ($p = 0.102$) and shock signs ($p = 0.102$).

Only 50.8% were admitted to the Observation Unit, mostly those patients diagnosed as anaphylaxis (73.4%, $p < 0.0001$), with no relation to severity ($p = 0.082$) or shock ($p = 0.146$).

Those patients considered as having anaphylaxis were more frequently prescribed self-injectable epinephrine (16% to 3.3%, $p = 0.041$). Similarly, this group was more often derived to an Allergy service (84.9% versus 58.5%, $p = 0.002$). Both facts were independent of severity or shock.

CONCLUSIONS: In the ER, anaphylaxis diagnosis was assigned to less than half of the patients with clinical criteria for it. The use of epinephrine for treatment or further prevention was related to having been diagnosed of anaphylaxis, independent of the severity of symptoms.

948 Anaphylactic Reactions to Oligosaccharides: A New and Evolving Syndrome

H. S. Saleh, D. Chi, G. Krishnaswamy; James H. Quillen College of Medicine and Mountain Home VA Medical Center, East Tennessee State University, Johnson City, TN.

RATIONALE: Allergic responses have traditionally been considered as secondary to IgE responses to protein antigens. However, Chung et al recently reported on anaphylactic reactions to cetuximab, related to IgE response directed towards galactose- α -1,3-galactose (alpha-gal), an oligosaccharide also present in beef, pork and lamb. In many cases, historical evidence of tick/chigger bites has been reported. Here we report on a 48-year old Caucasian male with presumed anaphylactic reactions to alpha-gal.

METHODS: The patient records were reviewed, and laboratory data collected. A PubMed search was conducted with MeSH terms: Beef, pork, allergy, anaphylaxis and galactose-(α 1,3) galactose.

RESULTS: The patient presented with 2-year history of delayed recurrent urticarial eruptions and dyspnea after red meat ingestion, requiring steroids. These historically followed tick/chigger bites. Total IgE was elevated at 208 IU/mL ($N = < 100$). RAST demonstrated low-level positivity to pork and beef (surprisingly) but showed strong reactions to lamb, peanut, soy and alpha-gal (33.00 IU/mL, with normal < 0.35 ; 4+). Tryptase levels were in the normal range. The patient now avoids red meat products, and his symptoms seem to be well controlled. A review of the world literature demonstrated 24 reported cases in the United States and 49 other cases elsewhere.

CONCLUSIONS: This patient represents a true case of anaphylactic reactions to beef mediated predominantly by IgE to alpha-gal, an oligosaccharide. Uniquely our patient had low levels of specific IgE to beef and pork, foods responsible for most of his allergic symptoms. This suggests that a population of allergic individuals might respond to alpha-gal rather than meat proteins.

949 Enhanced IL-4 Receptor Signaling Promotes IgE-mediated Systemic Anaphylaxis and Impaired Tolerance to Food Antigens

C. B. Mathias¹, S. A. Hobson², M. Garcia-Lloret², G. Lawson², D. Poddige¹, E. Freyschmidt¹, W. Xing³, M. F. Gurish⁴, T. A. Chatila², H. C. Oettgen¹; ¹Children's Hospital Boston and Harvard Medical School, Boston, MA, ²University of California at Los Angeles, Los Angeles, CA, ³Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, ⁴Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA.

RATIONALE: In atopic individuals, food ingestion drives the production of IgE antibodies that trigger hypersensitivity reactions upon reexposure. The IL-4 pathway plays critical roles in this response and genetic polymorphisms in its components have been linked to allergy. We wanted to test whether an activating mutation in the IL-4 receptor (IL-4R) alpha chain enhances allergic responses to a food antigen.

METHODS: F709 mice, in which the IL-4R alpha immuno-tyrosine inhibitory motif (ITIM) motif is inactivated, were gavage fed with ovalbumin (OVA) in the presence or absence of adjuvant. Hypersensitivity responses to OVA challenge and immune responses including antibody production and Th2 responses were assessed.

RESULTS: F709 mice, but not wild-type (WT) controls, sensitized by gavage with OVA and cholera toxin (CT) displayed mast cell activation and systemic anaphylaxis upon enteral challenge. Anaphylaxis could be elicited even in F709 mice enterally sensitized with OVA alone. The F709 genotype conferred increased OVA-specific IgE, local and systemic Th2 responses and intestinal mast cell hyperplasia. F709 mice had increased intestinal permeability and the food allergy phenotype was largely driven by hematopoietic cells. Anaphylaxis was abrogated in F709 mice lacking IgE or the high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI).

CONCLUSION: Augmented IL-4R alpha signaling confers dramatically enhanced sensitivity to food allergens. Unlike anaphylaxis to injected antigens, which in rodents can be mediated by either IgE or IgG antibodies, the food-induced response in F709 mice is solely IgE-dependent.

950 IgE to Alpha-Gal: Clinical and In Vitro Evidence of a Delayed Reaction to Mammalian Meat

S. P. Commins, H. R. James, S. L. Pochan, L. J. Workman, T. A. E. Platts-Mills; University of Virginia, Charlottesville, VA.

RATIONALE: A novel mammalian meat allergy attributed to an IgE ab against the carbohydrate galactose- α -1,3-galactose (alpha-gal) is now common in central Virginia. Patients who develop these reactions report onset of urticaria that is consistently delayed by 3-6 hours. However, we have previously shown that basophils from these patients will activate in vitro within 30 minutes.

METHODS: Following IRB approval, informed consent was obtained from a subject who reported urticaria 4-5 hours after eating mammalian meat. After an intravenous catheter was placed and baseline blood work obtained, a food challenge with 35 grams of prosciutto was performed. Hourly blood was obtained to assess for basophil activation and serum markers of allergic response.

RESULTS: Serum analysis revealed a total IgE of 102 IU/mL and IgE to alpha-gal of 22.8 IU/mL. Four hours and fifteen minutes after eating 35 grams of prosciutto, pruritus was reported and urticaria appeared. Hives progressed over the ensuing 30 minutes until treatment with diphenhydramine. Assessment of basophils showed increased surface expression of the activation marker CD63 of 12.9 and 11.7% at hours 4 and 5, compared to 1.8% at baseline and 2.5, 3.8, and 2.8% at 1, 2 and 3 hours, respectively.

CONCLUSIONS: This represents the first, clinically-documented in vivo demonstration of a delayed urticarial reaction to mammalian meat associated with IgE to alpha-gal. Moreover, basophil CD63 expression was increased at 4-5 hours post-challenge, corresponding to the appearance of hives. The implication is that the form of alpha-gal that causes basophil activation and urticaria takes 4 hours to enter the bloodstream.

Poster Session 9 – Pediatric food allergy and anaphylaxis

Conclusion: It is known that animal allergens are potent causes of both acute and chronic asthma symptoms. For the first time, by presenting this case anaphylactic reactions mediated by exposure to airborne cat allergens is demonstrated to underline the causative role of inhalant allergens in development of anaphylaxis.

526

Management of pediatric anaphylaxis after initial resuscitation in the emergency department

Wong, M¹; Liew, W²

¹KK Women's and Children's Hospital, Paediatric Medicine, Singapore; ²KK Women's and Children's Hospital, Paediatric Allergy, Immunology and Rheumatology, Singapore

Background: Review of inpatient course and management of children with anaphylaxis presenting to a local tertiary hospital. **Method:** Two-year retrospective analysis of patients presenting with anaphylaxis to the Emergency Department of KK Children's Hospital, Singapore, and who were subsequently admitted. Inpatient medical records were reviewed as to the treatment and hospital course.

Result: In the period under review, 21 patients received treatment for anaphylaxis at the Emergency Department (ED), and 17 were subsequently admitted for observation. Eight (47%) were admitted to the general ward, 6 (35%) to the high dependency ward (HD), and 3 (18%) to the intensive care unit (ICU). Five patients were admitted to HD ward because of initial hypotension in the ED; the 6th had moderately severe wheezing. Three children were admitted to ICU because of hypotension – one patient had associated bradycardia, another had persistent hypotension despite fluid bolus after admission, and the third was transferred from another hospital ED. None of these three patients required inotropic support. One patient had recurrence of wheezing on the second day of admission, and was treated with ventolin MDI and intravenous hydrocortisone. None of the patients received epinephrine inpatient. Length of stay ranged from 1 to 6 days (average 2.4 days). Patients initially admitted to ICU had a longer stay (average 4 days) compared to those who were admitted to the general ward (average 2 days). Twelve patients were continued on inhaled ventolin, 14 patients continued to receive steroids, and 10 patients had regular antihistamines during their hospitalization. On discharge, 11 patients were prescribed antihistamines, seven patients were prescribed oral prednisolone and seven patients were prescribed ventolin inhalers on discharge. Only three patients

were prescribed self-injecting epinephrine on discharge.

Conclusion: Only one patient appeared to have a mild biphasic reaction. Another patient had persistent hypotension, which resolved with fluid boluses and did not require inotropes. The remaining 15 patients were asymptomatic during their admission, yet had varying medications and length of stay in the hospital. Only three patients were prescribed self-injecting epinephrine on discharge. There is a need in our population to improve awareness of the risk of biphasic reactions, rationalize the management of anaphylaxis in terms of inpatient stay and medications, and to advocate the use of self-injecting epinephrine.

527

Anaphylaxis in a Spanish emergency room: the allergologic study

Alvarez-Perea, A; Martínez, P; Marco, G; Tomás, M; Pérez, D; Baeza, M
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Servicio de Alergología, Madrid, Spain

Background: Anaphylaxis is a severe allergic reaction that may cause death. Because of its difficulty, most of the epidemiologic studies are based on the initial clinical history of the event rarely confirmed with an allergologic study. The aetiological factors estimates may be uncertain and medical literature varies widely.

Method: A prospective study was led from June 2009 to June 2010 in our hospital (Madrid). All patients over 15 years admitted to the ER with anaphylaxis were included. Anaphylaxis was determined by an evaluation of the emergency room clinical records, following the Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria. All selected patients were sent to the Allergy Unit for study.

Result: Forty-eight patients finished the allergologic work up, in 42 (87.5%) the diagnosis of anaphylaxis was maintained. In this group the mean age was 50.81 ± 17.21 , 50% were women, and 22 (52.4%) had previous allergic antecedents.

The causative agent suspected by the ER doctor, matched only in 54.8% to the definitive diagnosis. Drug allergy was the aetiology better assigned (50% *versus* 47.6% of the definitive cause), food allergy (16.7% *versus* 26.2%) and Anisakis simplex (2.4 *versus* 19%) had been underestimated and idiopathic anaphylaxis was reduced from 31% to 7.1% after the allergologic study.

Among drugs, the most common group in our sample was NSAID (45%), followed by beta-lactam antibiotics (30%). The most frequently involved food group was nuts

(36.4%), followed by fruits (27.3%). No differences were found between the finally studied group and the rest of the patients of our cohort for sex, allergic antecedents, suspected aetiological agent or the severity of the reaction.

Conclusion: An allergologic study after anaphylaxis is needed to better determine the causative allergen of the episode. Epidemiologic studies based on the initial evaluation of anaphylaxis may evoke inaccurate aetiological data.

528

Primary school teachers' knowledge and attitudes about anaphylaxis

Ercan Saricoban, H; Ozen, A; Cengizlier, M
Pediatric Allergy Department, Yeditepe University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

Background: One of 10 000 children experiences an anaphylaxis attack, every year. It was demonstrated that 82% of these attacks occur in children of school ages and that most of the attack-related deaths have occurred in schools. In this study, we aimed to investigate the primary school teachers' knowledge and attitudes about anaphylaxis.

Method: We studied 237 teachers (91 working in public elementary schools and 146 in private schools). We distributed a questionnaire requesting data on their knowledge about anaphylaxis and availability of emergency treatment facilities of schools.

Result: Fifty two percent of the teachers knew which students had an allergic disease. When they were asked about agents that can potentially cause anaphylaxis, pollen was thought to be the most important cause by 54% of the teachers; mites 40%, food 47%, and drugs 30%. Among the foods, egg (30.4%) and strawberry (25.3%) were thought to be the leading two causes. In case of an anaphylactic reaction while 24.3% of the teachers' first responses were that he/she would do the first aid, others said that they would wait for the school nurse or call 112. Only 10% of them were aware of the adrenaline auto-injector, and only 4% of them knew where to apply. While 28% of the teachers said that they had been informed about anaphylaxis before, they mostly formed an idea through a brochure or media. While 25% of the teachers knew all of the symptoms of anaphylaxis, 54% of them knew some of them. Others did not know any of the symptoms. Only 6% of the teachers pointed out that there was a treatment plan for anaphylactic shock in their schools.

689 Baseline Serum Tryptase Levels in Patients who Suffered Anaphylaxis

P. Martínez, G. Marco, D. Perez, M. Tomas, A. Prieto, J. Navarro, J. J. Rodriguez, M. L. Baeza, A. Alvarez-Perea; Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, SPAIN.

RATIONALE: Quantification of baseline serum tryptase levels in patients who had anaphylaxis may be useful to detect cases of underdiagnosed mastocytosis. We aimed to determine the prevalence of increased baseline tryptase levels in these patients and to relate them to the severity of the episode.

METHODS: A prospective study was performed at the Emergency Room (ER) of a third level Hospital in Madrid, from June 2009 to May 2010. All patients over 15 years old with clinical criteria of anaphylaxis (NIAID 2006) were referred to the Allergy Department to be studied.

RESULTS: 107,225 patients attended at the ER. 119 were diagnosed with anaphylaxis. 62 finished the allergy workup, in 42 of whom baseline tryptase was measured. In these patients, the mean age was 47.28 years (SD=18.39), 59.5% were women, and 21.4% were atopic. 26.2% had shown criteria for severe anaphylaxis (Brown, 2004). These data did not differ from those patients in which no tryptase was measured. Mean baseline tryptase measured 5.67 (SD=3.59) ug/L. No significant differences were found by gender, age, atopy antecedents, causal agent, or severity of the anaphylaxis. One patient had elevated baseline tryptase level (22.6 and 24.3ug/L in 2 separate determinations), and is being studied with a suspicion of mastocytosis. She had an anaphylactic shock (grade 3) without a confirmed trigger.

CONCLUSIONS: Mean baseline levels of tryptase did not correlate with the severity of the anaphylaxis. Increased baseline serum tryptase is uncommon among patients who suffer anaphylaxis, but its determination could be useful as a screening of mast cell disorders.

690 Latitude Gradient of Anaphylaxis in Chile: A Potential Role of Vitamin D Status

R. Hoyos-Bachilloglu, P. S. Morales, J. Cerda, E. Talesnik, C. Mendez, G. Gonzalez, A. Borzutzky; Pontificia Universidad Catolica de Chile, Santiago, CHILE.

RATIONALE: An association between latitude and allergic diseases has been postulated, suggesting a role of vitamin D status in their etiology. Chile provides an ideal setting to study this effect, since it spans 38 degrees of latitude south. High rates of hypovitaminosis D have been described in the south of Chile and Argentina. We describe demographic characteristics and hospitalization rates due to anaphylaxis throughout Chile.

METHODS: We reviewed national hospital discharges due to anaphylaxis (ICD10 codes T78.0/T78.2/T78.4) between 2001 and 2008. Hospitalization rates are shown per 100,000 inhabitants. Standardized incidence ratios were calculated for different geographic regions.

RESULTS: During the study period, 3408 hospitalizations (52% female) were registered. Median age of patients was 34 years (range: 0 - 97). The anaphylaxis hospitalization rate in Chile was 2.5 per 100,000 inhabitants (95% CI 2.4 - 2.6) with no significant variations during the study period. Hospitalizations increased during the spring-summer season (October to March). An increasing trend in hospitalization rates was observed south of latitude 32 S. The regions in the extreme south of the country (latitudes 39-55 S) showed the highest hospitalization rates: 4.4 (95% CI: 4.0 - 4.8), with a standardized incidence ratio of 1.74 (95% CI: 1.59 - 1.9). The Magallanes region, the southernmost region of Chile, had the highest hospitalization rate in the country (5.7; 95% CI: 4.4 - 7.2).

CONCLUSIONS: Anaphylaxis hospitalization rates are higher in the southern regions of Chile. These data support a potential role of sun exposure and vitamin D status in the etiology of anaphylaxis.

691 Aspirin Administration Effect On Food-Dependent Exercise Induced Anaphylaxis

C. Motomura; Fukuoka National Hospital, Fukuoka, JAPAN.

RATIONALE: Aspirin and other NSAIDs have been reported to enhance the symptoms of food-dependent exercise induced anaphylaxis (FDEIA). The aim of this study is to determine the effectiveness of aspirin on challenge tests for FDEIA.

METHODS: The challenge tests were performed in 17 patients (3 female, 14 male, range 6-37 year-old, median age 12.8 year-old) suspected FDEIA. On the first day, the patient had suspected causal food (shrimp 9, wheat 6, milk 1, and sesame 1) and exercise (ergometer or treadmill). On second day, the patient had aspirin and food. On the third day, the patient had aspirin, food and exercise. If there was severe reaction, we stopped challenge test. We evaluated serum specific IgE and skin-prick test with and without administration of aspirin, symptom (urticarial, cough, dyspnea, edema, nausea, vomiting, and shock), plasma histamine and catecholamine during challenge tests. We defined positive reaction with symptom or 180% increased histamine than before test.

RESULTS: Anaphylactic reactions were induced by food and exercise challenge in 7 patients (41%) of 17 patients. By pretreatment with aspirin before food and exercise challenge, they were induced in total 14 patients (82%). We could induce by aspirin and food without exercise in only 2 cases (14%) of 14 patients.

CONCLUSION: Aspirin enhance anaphylactic reactions during performed challenge test with causal food and exercise in patients suspected FDEIA. Pretreatment with aspirin before food and exercise challenge is useful to confirm the diagnosis of FDEIA when a challenge test with food and exercise fails to induce positive reactions.

692 Does Concomitant Chronic Pulmonary Disease Increase the Severity of an Anaphylactic Episode?

Z. D. Mulla¹, F. E. R. Simons²; ¹Texas Tech University Health Sciences Center, El Paso, TX, ²University of Manitoba Faculty of Medicine, Winnipeg, MB, CANADA.

RATIONALE: The association between chronic pulmonary diseases and the severity of an anaphylactic episode has not been optimally defined. The objective of this population-based epidemiologic study was to explore further the association between chronic pulmonary diseases and four indicators of anaphylaxis severity in hospitalized patients.

METHODS: A retrospective cohort study was conducted using Texas inpatient discharge data from the years 2004-2007. Anaphylaxis patients were identified using ICD-9-CM codes. Within this cohort, the exposure variables were 11 chronic pulmonary diseases including asthma, COPD, and cystic fibrosis. The four outcomes were admission to the intensive care unit, a prolonged length of hospital stay (defined as a stay > 3 days), receipt of mechanical ventilation, and hospital mortality. Binomial regression was used to calculate adjusted relative risks (RR) and 95% confidence intervals (CI) for the outcomes.

RESULTS: 2410 patients with anaphylaxis were identified. Their median age was 50 years (range: 0-95 years) and 1470 (61%) were female. Overall hospital mortality rate was 2.7%. Although asthma was not associated with hospital mortality (RR=1.13, 95% CI: 0.52-2.47), asthmatics were 78% more likely than non-asthmatics to receive mechanical ventilation (RR=1.78, 95% CI: 1.42-2.22). COPD and cystic fibrosis significantly increased the risk of a prolonged length of stay (RR=1.34, 95% CI: 1.14-1.59, and RR=3.14, 95% CI: 1.75-5.65, respectively).

CONCLUSIONS: In this unique analysis of a large database, we found that asthma and other chronic pulmonary diseases increased the risk of adverse outcomes among patients hospitalized with anaphylaxis.

AB22 Abstracts

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
FEBRUARY 2014

79 Characteristics Of Anaphylaxis In a Pediatric Emergency Unit
Beatriz Ameiro, MD¹, Blanca Noguerado, MD¹, Gabriela Zambrano, MD¹, Cristina Morales, MD¹, Miguel Guzmán, MD¹, María L. Baeza, MD, PhD², Alberto Alvarez-Perea, MD³; ¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Allergy Department, Madrid, Spain, ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Allergy Department, Madrid, Spain, ³Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Pediatric Allergy Department, Madrid, Spain.

RATIONALE: Incidence of anaphylaxis among adults in our area was estimated 0.08%. Our goal was to determine the incidence of anaphylaxis in a Pediatric Emergency Unit (PEU), the characteristics and management of patients.

METHODS: An observational descriptive study was performed at the PEU of a third level Hospital in Madrid. Electronic clinical records from March 2012 to March 2013 were searched for keywords related to allergic diseases. All clinical histories were reviewed by allergists and considered anaphylaxis if WAO criteria were fulfilled.

RESULTS: Eighty cases of anaphylaxis were attended at the PEU (incidence 0.15%). Mean age 4.6 ± 4.2 years, 56.1% boys, 69.7% were atopic, of which 91.3% had previous food allergy. Patients presented cutaneous symptoms (95%), respiratory (77.5%), digestive (57.5%) and cardiovascular (30%). Signs of severity (Brown et al, 2004) were present in 11.3%. There were no fatalities. PEU physicians had diagnosed with anaphylaxis only 51.2% of the cases. Other diagnosis were urticaria, allergic reactions, angioedema. Diagnosis of anaphylaxis at PEU was more frequently given to the most severe cases ($p=0.029$). The most frequently suspected cause of anaphylaxis was food (87.5%), mostly milk (36.4%) egg (19.5%) and nuts (15.6%). Epinephrine was administered to 40% of patients, more often in those diagnosed with anaphylaxis ($p<0.0001$). Self-injectable epinephrine was prescribed in 3 cases.

CONCLUSIONS: The incidence of anaphylaxis in children is almost twice that of adults at the emergency room. It is much more frequent in atopic children, mainly with previous food allergy. The correct diagnosis of anaphylaxis increases the chances to receive epinephrine at the PEU.

80 Characteristics Of Anaphylaxis and Angioedema In Pediatric Emergency Center

Dr. Jung Hyun Kwon¹, Dr. Hyun Sup Keum²; ¹Departments of Pediatrics Ewha Womans University School of Medicine, Korea, Seoul, South Korea, ²Departments of Pediatrics Ewha Womans University School of Medicine, Korea, South Korea.

RATIONALE: Anaphylaxis and angioedema are serious allergic disease, may cause death. Children who have symptoms of anaphylaxis and angioedema visit to the emergency center frequently. Some symptoms of anaphylaxis share with that of angioedema and it is thought that these diseases are the spectrum of severe allergic reactions. We want to compare and distinguish the characteristics of two diseases.

METHODS: We retrospectively analyzed patients under age 18 years old who were diagnosed with anaphylaxis and angioedema from May 2008 to May 2013 a single pediatric emergency center. Diagnosis of anaphylaxis and angioedema were in accordance with WAO (world allergy organization) guidelines and we evaluated their characteristics.

RESULTS: Total 297 patients, included and their average age were 4.8 ± 3.9 years. The cases of anaphylaxis were 79 and angioedema were 218. The age of anaphylaxis were significantly higher (6.6 ± 4.9 years vs. 4.1 ± 3.3 years, $p<0.05$). The most triggers were food both groups (83.1 % vs. 79.8 %) and the time to occurrence less than 30 minutes had significant differences (anaphylaxis 50.6 % vs. angioedema 24.8 %, $p<0.05$). The heart rate of anaphylaxis were significantly higher than angioedema (49.4 % vs. 36.2%, $p<0.05$). In anaphylaxis group, the cases of hypotension were 5 (6.3 %) and multiple organ involvement more than 3 organs were 20.6 %.

After discharge, patients received Epi-pen were only 3.8 % of anaphylaxis. **CONCLUSIONS:** The age were higher and the onset time from trigger were shorter in anaphylaxis. Besides blood pressure, we should give attention to heart rate to pediatric patients with severe allergic reactions.

81 Anaphylaxis: Epidemiology and Treatment In The Emergency Department

Dr. Judy Morris, MD, MSc^{1,2}, Dr. Julie Lapointe¹, Dr. Sebastien La Vieille, MD³, Dr. Harley Eisman, MD^{4,5}, Dr. Reza Alizadehfar, MD⁶, Ms. Emma Perkins, BSc⁷, Mr. Christopher Mill, BSc⁷, Dr. Lawrence Joseph, PhD^{5,7}, Dr. Ann Elaine Clarke, MD, MSc^{7,8}, Dr. Moshe Ben-Shoshan, MD, MSc^{5,6}; ¹Department of Emergency Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur, Montreal, QC, Canada, ²University of Montreal, Montreal, QC, Canada, ³Food Directorate, Health Canada, Ottawa, ON, Canada, ⁴Montreal Children's Hospital, Montreal, QC, Canada, ⁵McGill University, Montreal, QC, Canada, ⁶Division of Paediatric Allergy and Clinical Immunology, Department of Paediatrics, McGill University Health Center, Montreal, QC, Canada, ⁷Division of Clinical Epidemiology, Department of Medicine, McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada, ⁸Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Medicine, McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada.

RATIONALE: The aim of this study, as part of the multicenter C-CARE (Cross-Canada Anaphylaxis Registry) project, is to describe the characteristics of anaphylactic reactions and evaluate if treatment guidelines are observed by treating physicians in Sacré-Cœur Hospital.

METHODS: A prospective cohort study was conducted in the emergency department of Sacré-Cœur Hospital, a university-affiliated, urban tertiary care hospital, caring mostly for an adult population. For each anaphylaxis case recruited by the treating physician, a standardised questionnaire was completed.

RESULTS: Between May 2012 and August 2013, 106 cases of anaphylaxis were identified (83 prospectively and 23 through chart review) from a total of 78,163 ED visits. The median age was 35.1 years (IQR 28.1), and 61.3% were females. In our cohort, 86.8% of the patients were 18 years or older. The most frequent allergens were: food 57.3% (95% CI:47.9-66.7%), drugs 18.4% (95%CI:11.0-25.8%) and insect venom 11.7% (95%CI:5.6-17.8%). A total of 68.9% (95%CI:60.1-77.7%) of the patients received epinephrine; 23.8% (95%CI:15.7-31.9%) prior to their arrival and 50.0% (95%CI:40.5-59.5%) received it in-hospital. As for other treatments, 96.2% (92.6-99.8) of patients received H1 antihistamines, 39.6% (95%CI:30.3-48.9) received H2 antihistamines and 87.7% (95% CI:81.4-94.0%) received corticosteroids. In non drug-induced anaphylaxis, 90.2% (95%CI:83.8-96.6) of patients were prescribed an epinephrine auto-injector in hospital or already had one prescribed.

CONCLUSIONS: This study helps to better define anaphylaxis characteristics in our population. It reveals under-use and under-prescription of epinephrine, the primary, life-saving treatment for anaphylaxis and inappropriate preferential use of corticosteroids and antihistamines.

671 Cyclical Anaphylaxis: A Review of the Literature and a Novel Approach to Treatment

Andrea E. Burke, MD¹, Nina Lakhani, MD, FRCPC², Peter Vadas, MD, PhD^{2,3}, Jason Kihyuk Lee, MD, FRCPC^{4,5}; ¹Northern Ontario School of Medicine, Sudbury, ON, Canada, ²University of Toronto, Toronto, ON, Canada, ³St. Michael's Hospital, Toronto, ON, Canada, ⁴University of Toronto, ON, Canada, ⁵St. Michael's Hospital, Division of Allergy and Clinical Immunology, Toronto, ON, Canada.

RATIONALE: Cyclical anaphylaxis is a rare peri-menstrual reaction. Standard treatment is either medical or surgical ovulatory suppression. We present a literature review of cyclical anaphylaxis and the first case treated by IgE-inhibition with omalizumab, with a favourable response.

METHODS: A review of published literature was performed to identify cases of anaphylaxis associated with menstruation. Demographics, clinical features, diagnostic investigations, terminology, management, and response to treatment in all reported cases were reviewed.

RESULTS: We have identified 22 published cases of cyclical anaphylaxis. None of these cases were treated with omalizumab. Our patient is a 34 year old female who presented with a 3-year history of generalized pruritic skin eruptions, peri-orbital and lip swelling, throat tingling and diarrhea in the 2-4 days preceding menstruation. She has a history of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and allergy to peanut and tree nuts. Investigations for systemic mastocytosis, mast cell activation syndrome, pheochromocytoma and carcinoid syndrome were negative. Her total serum IgE was 1990 IU/mL. Intradermal testing with progesterone was negative. There was no response to cetirizine 20 mg daily. The patient refused induction of menopause or surgical oophorectomy. Therapy with omalizumab has continued for eleven months. She had one reaction shortly after commencing treatment, then no further reactions. Asthma control has also significantly improved.

CONCLUSIONS: We present the first case of cyclical anaphylaxis with a response to omalizumab. As an alternative to surgically- or medically-induced menopause among women of child-bearing years, omalizumab is a treatment option without adverse life-changing consequences for this rare but potentially life threatening condition.

determined at the ED and the confirmed cause after the allergologic study is low. Food allergy is a more frequent cause of anaphylaxis in children than previously suspected.

673 Survey on Experiences and Knowledge Status about Anaphylaxis By Academic Members in Korea

Jae Won Jeong¹, Chan Sun Park², Mi Young Kim³; ¹Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang-si, South Korea, ²Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, South Korea, ³Busan Paik Hospital, Busan, South Korea.

RATIONALE: Anaphylaxis occurs at anytime and at anywhere. Immediate epinephrine injection and avoidance of causative agent are important in management and prevention. In this study, we analyzed experiences and knowledge status about anaphylaxis among academic members.

METHODS: We performed the survey for physicians who attended the annual allergy congress. The questionnaire consisted of number of annually experience, test of serum tryptase, use of epinephrine, knowledge status of how to inject epinephrine, effort to find culprit agent and the most frequent causing agent.

RESULTS: Total 70 physicians answered the survey and most physicians (64, 91.4%) worked at tertiary hospital. 36 physicians (51.4%) were specialist in department of internal medicine and 22 physicians were pediatrician. 59 physicians (84.3%) were experience of management anaphylaxis (mean 21.7 cases per year) and physicians in half (59.6%) replied that the effort to find the cause of anaphylaxis. The frequent experiencing agents were drug (60%) and food (34%). 28 physicians used serum tryptase as diagnostic marker. Only a half of physicians (55.2%) prescribed epinephrine in anaphylaxis. 47% physician used route other than muscle to inject epinephrine. Well-known physicians how to use epinephrine were just 55%. 88% of physicians provided information and educated emergency action plan for anaphylaxis.

CONCLUSIONS: Many physicians did not know about anaphylaxis management and epinephrine use. It is needed to pay more efforts to this serious issue. We believe that constant education of anaphylaxis management will lead to improved standards of anaphylaxis patient care.

MONDAY

672 Causes of Anaphylaxis in the Pediatric Population

Beatriz Ameiro, MD¹, Gabriela A. Zambrano, MD¹, Miguel Guzmán, MD¹, Cristina Morales, MD¹, Blanca Noguera, MD¹, María L. Baeza, MD, PhD¹, Alberto Alvarez-Perea, MD²; ¹Department of Allergy, Gregorio Marañón University Hospital, Madrid, Spain, ²Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Pediatric Allergy Department, Madrid, Spain.

RATIONALE: The etiology of anaphylaxis is mostly recovered from the medical impression at the emergency departments (ED). In our area, in adults, we found only a 55% concordance with the diagnosis given after the allergologic study. We aimed to study the etiology of anaphylaxis in children.

METHODS: An observational descriptive study of all the anaphylaxis cases attended at the pediatric ED of a third-level hospital in Madrid was carried out. Electronic clinical records from March 2012 to March 2013 were searched through keywords related to allergy and considered anaphylaxis if WAO criteria were fulfilled. Patients were sent to the Allergy Unit.

RESULTS: Eighty anaphylaxis cases (60 patients) were retrieved at the ED. 87.5% were studied at the Allergy Service. Mean age 4.8 ± 4.2 , 52.9% boys, 78.6% previous history of atopy. Food allergy was identified in 93.1% of the cases: milk (47.8%), egg (25.4%), nuts (14.9%), fruits (7.5%) and fish (4.5%). Only 62.7% had been suspected of food allergy at the ED, while only 52.2% had been recommended to avoid the correct food group. Idiopathic anaphylaxis was finally assigned to 2.8% of the cases, a 91.9% reduction from the ED impression (34.7%). Overall, there was a concordance of 47.6% between the ED impression and the definitive diagnosis (Cohen's kappa 0.493).

CONCLUSIONS: Children very often get the allergologic study done after an anaphylactic episode. The concordance between the cause

Poster Session Group I – Blue TPS 4. Pediatric epidemiology

matophagoides pteronyssinus and/or *Dermatophagoides farinae*).

Group B: to have symptoms with seafood.

Patients fulfilling both inclusion criteria formed the AB group.

SPT were performed in all patients with *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *Lepidoglyphus destructor*, shrimp, cockroach, *Anisakis simplex* and purified shrimp tropomyosin (Pen a 1; 50 µg/ml; Laboratorios LETI).

Results: A total of 60 patients were included (8.9 ± 3.1 years old; 61.7% boys), 57 from group A, 1 from the group B and 2 from group AB. Tropomyosin SPTs were positive in 3 children (5%), one of each of the three groups that represented 1.8% from group A, 100% from group B and 50% from group AB. All tropomyosin positive patients had symptoms with seafood (OAS, urticarial and angioedema), any of the patients negative to tropomyosin had symptoms with seafood. From the total of the population, 4 individuals were positives to shrimp (6.7%), 3 of them were positives to tropomyosin (75%).

A 3 years-old girl was negative to mites and positive to tropomyosin and shrimp and presented OAS by the ingestion of squid.

Conclusion: Diagnosis by SPT with purified tropomyosin is useful to identify patients sensitized to this panallergen in children.

Among patients sensitized to mites the prevalence is low (1.8%).

Tropomyosin has a high prevalence among patients allergic to seafood (66.7%).

Tropomyosin could be used as a marker of presence of symptoms with seafood.

708

Component-resolved diagnosis in poly-sensitized food-allergic pediatric patients

Garriga Baraut, T; Vilá, B; Blasco, C; Moreno-Galdó, A; Cardona, V; Narváez, K; Gómez, M; Riviere, JG; Guillén, M; Soley, R; Labrador-Horrillo, M
Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

Introduction: Advances in the characterization of allergens have allowed the development of new diagnostic tools based on purified and recombinant allergens. The complex information provided by these multiplexed systems needs a careful interpretation in the light of the local characteristics of patients. Therefore, there is a need to define the sensitisation profiles of each population. The aim of the study was to define specific molecular allergic sensitisation patterns in pediatric poly-sensitized patients from the Mediterranean area (Barcelona).

Methods: It was a prospective observational study. Pediatric patients experiencing food symptoms (oral allergy syndrome, urticaria, angioedema, gastrointestinal symptoms or anaphylaxis) who were sensitized to two or more unrelated food groups (excluding milk and egg) by skin prick test (SPT) were included. These patients may or may not also have respiratory symptoms (rhinoconjunctivitis and/or asthma). SPT were performed with standardized food and inhalant allergen extracts. The following parameters were measured: total serum IgE, specific IgE (ImmunoCAP®ThermoFisher Scientific), specific IgE to a panel of recombinant allergens by ImmunoCAP-ISAC® 112.

Results: Hundred and ninety-two patients were included (114 males) with an average age of 11 years (range 4–8). 40% of patients had a family history of allergy. Lipid transfer protein (LTP) was the most prevalent protein sensitization in our population (55%), followed by storage proteins (43%), lipocalins (27%), tropomyosins (25%) and parvalbumin (19%). Regarding LTP sensitization, the most frequent molecule determined was Pru p 3 (49%), followed by Jug r 3 (48%), Pla a 3 (42%) and Ara h 9 (41%), while Jug r 2 (31%), Jug r 1 (22%), Cor a 9 (12%) and Gly m 6 (11%) were the most frequent storage proteins sensitizations shown in our Mediterranean population. There was no statistical association between sensitization to Pru p 3 and anaphylaxis due to vegetable foods ($P = 0.40$). However, as the patient's age increases, the rate of anaphylaxis caused by vegetable foods rises ($P < 0.05$).

Conclusions: Poly-sensitized food-allergic pediatric patients from Barcelona are mostly sensitized to LTP, followed by storage proteins. However, in our population LTP and storage proteins are not associated with increased rates of anaphylaxis. Multiplexed molecular diagnosis delivers added information, which may be useful in the management of these patients.

709

Moscow infants: atopic dermatitis, skin reactions to the dietary intake at 1-year of age followed to 2-years of age and sensitization at the age of 1 year

Treneva, M¹; Munblit, D²; Pampura, A¹
¹Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Allergy and Clinical Immunology Department, Moscow, Russian Federation; ²Department of Paediatrics, Imperial College London, London, United Kingdom

Background: Atopic dermatitis (AD) incidence may be compared in cohorts evaluated with standardized questionnaires. To our knowledge, AD prevalence in

Russia, using UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis have never been tested.

Objective: To evaluate AD incidence in Moscow in a cohort of children recruited in general population, assessing them at one and 2 years using UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis.

Method: Three hundred and ninety-three infants were recruited at Postnatal Department of Moscow No.1 Maternity Hospital in 2011. All newborns and their mothers were admitted to the Department within the 48 h prior to their enrolment. A year later 363 mothers (92.4%) were questioned using UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. Two years later 353 mothers of 393 (89.8%) agreed to answer the questions.

Cheeks/body hyperemia and/or skin rash were also assessed in 365 children at 1 year and in 355 at 2 years of age. Infantile diet and maternal food intake during breastfeeding were recorded. Sensitization at the age of one was investigated in 130 children using skin prick-tests to *D. pteron.*, *Alternaria*, cat, birch pollen, 5 grass pollen, egg, cod fish, peanut (all by Stallergens) and milk (produced by ALK).

Results: Using UK Working Party's Diagnostic Criteria we diagnosed AD in 2.2% children (8 of 363) at 1 year and in 4.2% (15 of 353) at 2 years of age. One or more episode of cheeks/body hyperemia and/or skin rash during the first year of life was reported in 45.8% and in 36.9% during the second year of life.

Wheal 3 mm or more to at least one of nine allergens was in 5.4% of children at 1 year of age.

Conclusion: According to our data, only a small amount of one and 2 year old children in Moscow can be diagnosed with AD when using UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis, especially in comparison to a number of children with reported skin reactions to foods.

710

Characteristics of anaphylaxis in a pediatric emergency department

Guzmán, M; Ameiro, B; Morales, C; Zambrano, G; Rodríguez, A; Baeza, ML; Alvarez-Perea, A
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Allergy Service, Madrid, Spain

Background: Most of the clinical characteristics of anaphylaxis have been defined in adults, 25% of whom at our emergency room have signs of severity. Our goal was to determine the incidence and the specific clinical presentation of anaphylaxis in the Pediatric Emergency Department (PED).

Poster Session Group I – Blue TPS 4. Pediatric epidemiology

Method: A retrospective, descriptive study was conducted at PED of a tertiary-care hospital (Madrid) in the period March 2012–March 2014. Electronic medical records were searched for keywords related to allergic diseases. Anaphylaxis was diagnosed by allergists according to WAO criteria (2012).

Results: In 2 years, 133 cases of anaphylaxis were identified (incidence 0.12%). Median age 1 year (range: 0–15), 55.6% female.

Most frequent symptoms were cutaneous, 95.5% (95% in adults): 61.7% urticaria, 51.1% angioedema, 38.3% pruritus and 33.8% flushing.

One hundred and two patients, 76.7%, presented with respiratory symptoms (77.5% in adults): 49.6% dyspnea, 29.3% wheezing, 9% hypoxemia, 3.8% laryngeal edema, 3.8% cyanosis.

Seventy patients (52.6%) had abdominal symptoms (57.5% in adults): 34.6% nausea or vomiting, 16.5% abdominal pain, 5.3% diarrhea.

Cardiovascular symptoms were present in 22.6% (30% in adults): 15.8% tachycardia, 6% dizziness/instability, 5.3% hypotension and 0.8% loss of consciousness.

Patients with hypotension, hypoxemia and loss of consciousness were considered to have “severe anaphylaxis” (Brown, 2004). 6.8% had signs of severity, of which 66% developed anaphylactic shock. There were no fatalities.

Conclusion: Anaphylaxis in children seems to carry less severe signs than in adults, being the cardiovascular symptoms less constant.

711

Epinephrine use in anaphylaxis in a pediatric emergency department

Morales-Cabeza, C; Ameiro, B; Guzmán, M; Zambrano, G; Rodríguez, A; Baeza, ML; Alvarez-Perez, A
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Allergy Service, Madrid, Spain

Background: Intramuscular epinephrine is the first treatment option for anaphylaxis. However, its use in the adult population is often very low (39.7% in our hospital). Our goal was to determine and compare the management of anaphylaxis and the use of epinephrine in a Spanish Pediatric Emergency Department (PED).

Method: A descriptive, observational study was conducted at PED of a tertiary-care hospital (Madrid) in the period March 2012–March 2014. Electronic medical records were searched for keywords related to allergic diseases. Anaphylaxis was diagnosed by allergists according to WAO criteria (2012). Artment (PED).

Results: In 24 months, 133 cases of anaphylaxis were identified (incidence: 0.12%). Median age 1 year (range: 0–15), 55.6% female. The PED physicians had given the diagnosis of anaphylaxis in 52.6% of the patients. Others: allergic reaction, urticaria or angioedema. Severity signs were found in 9 patients (Brown, 2004), of which 6 had anaphylactic shock. No deaths were registered. Epinephrine was administered to 43.6% patients (41.4% intramuscular, 3.4% subcutaneous), more often to those identified at the PED as anaphylaxis ($P < 0.0001$) and to those with severity signs ($P = 0.005$). Other treatments used: antihistamines (63.2%), steroids (81.2%) and bronchodilators (33.8%). Those patients considered by the physicians or further prevention as having anaphylaxis were more frequently prescribed self-injectable epinephrine (8.5% vs 0%, $P = 0.03$). This fact was independent of the severity.

Conclusion: In the pediatric population, the use of epinephrine is similar to adults. Its use as treatment was related to having been diagnosed with anaphylaxis (assigned to half of the patients) and to severity. The prescription of self-injectable epinephrine was, however, independent of the severity of symptoms.

712

Gender-dependent association between sun exposure and the cumulative incidence of wheeze during infancy

Shinohara, M^{1,2,3}; Matsumoto, K⁴

¹Department of Pediatrics, Gifu University Hospital, Gifu, Japan; ²Department Allergy and Pediatrics, National Shimosizu Hospital, Yotsukaido, Japan; ³Department of Pediatrics, Kochi University, Kochi, Japan; ⁴Department of Allergy & Immunology, National Research Institute for Child Health & Development, Tokyo, Japan

Background: Sunlight, both Ultraviolet (UV) B and UVA, independently suppresses the adaptive immunity, but induces the innate immunity in the skin, and then reduces microorganisms (Schwarz T, 2010, *J Invest Dermatol*), such as *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis* (Hert PH, 2011, *Nat Rev Immunology*). Furthermore, UVB radiation-induced vitamin D decreases the risk of infections, and subsequently reduces the development of autoimmune diseases and severity of bronchial asthma. However, effects of sunlight are inconclusive for timing of exposure in the life, and what kinds of respiratory tract infections induce wheezing diseases. Therefore, we investigate what timings of sun exposure associate with cumulative incidence of wheeze during infancy.

Method: Of 1436 parent-infant pairs, 981 (68.3%) infants aged more than 6 months

without vitamin supplement intake were enrolled in this cross-sectional study in 2009. Postnatal infantile sun exposure, a parental family history of allergic diseases and physician-diagnosed wheeze were assessed by self-writing questionnaires. We separated the sun exposure into two timings; until the first 6 months of life and now. Significant differences of the cumulative incidence of wheeze in all timings of sun exposure were tested by using the χ^2 -test and the Fisher's exact test by STATA software.

Results: The recovery rate was 97.2% (1436/1476). In the females without the family history, a significant difference in the cumulative incidence of wheeze was between the females with and without sun exposure until the first 6 months of life (4.1% vs. 33.3%; $P = .044$), but was not between those with and without sun exposure now (5.7% vs. 50.0%; $P = .135$). In the females with the family history and the males with and without the family history, no significant difference in the cumulative incidence of wheeze was in the same analyses.

Conclusion: During early infancy only in the females without the family history of allergic diseases, gender-dependent effect of sunlight on susceptibility to the respiratory tract might modulate immunity at first in the skin, and then in the lung. Adjusting effects of vitamins, further prospective interventional trials for the causal relationship between sunlight and susceptibility to the respiratory tract infections during infancy are needed.

713

Milk and vegetable intakes and risk of asthma in school children in urban Guangzhou and rural Shaoguan, China

Yang, Z; Li, J

Guangzhou Institute of Respiratory Disease, Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

Background: Diet was a potential determinant of allergic diseases. To test dietary change and association between food intake and allergic diseases in school children from different stage of urbanizing regions in China.

Method: A questionnaire survey was performed in 11473 children aged 7–12 years in 20 schools from urban Guangzhou and rural Shaoguan, China. A nested case-control group, 402 from Guangzhou and 349 from Shaoguan, was recruited. Food frequency data were collected. Serum specific IgE to 34 food and airborne allergens were determined. Association between food frequency and clinical outcomes was analyzed by logistic analyses.

Triptasa basal en niños con anafilaxia

A Rodríguez Fernández, B Ameiro Mateos, C Morales Cabezas, M Guzmán Méndez, ML Baeza Ochoa, A Alvarez-Perea

Servicio de Alergología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Objetivos/Introducción

La determinación de triptasa sérica basal (TSB) en pacientes con anafilaxia puede ser útil para detectar enfermedades mastocitarias. Pretendemos determinar la prevalencia de niveles elevados de TSB en niños con anafilaxia y su relación con la gravedad del cuadro clínico desarrollado.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de marzo de 2012 a marzo de 2014, en el que se incluyeron a los pacientes que consultaron en el Servicio de Urgencias pediátricas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón por anafilaxia, según los criterios de WAO (2012), a los que durante su estudio alérgico se les realizó una determinación de triptasa sérica basal.

Resultados

Durante el período de este estudio, 133 pacientes consultaron por anafilaxia en Urgencias. En el Servicio de Alergología a 23 pacientes se le determinaron niveles de triptasa sérica basal. La media de edad en estos pacientes fue de 4,61 años (DS 5,3), 56,5% varones, 60,9% tenían antecedentes atópicos. Sólo un caso (4,3%) cumplía criterios de anafilaxia grave (Brown, 2004). La media del valor de TSB era de 4,72 (DE 2,91) mcg/l. Un único paciente tuvo niveles elevados de triptasa basal de forma persistente (13,40 microgramos/L). Se trataba de una paciente que presentó dos episodios de anafilaxia sin criterios de gravedad. Posteriormente fue diagnosticada de síndrome de activación mastocitaria.

Conclusión

Aunque la TSB elevada es infrecuente, su determinación podría ser útil para el despistaje de enfermedades mastocitarias en pacientes con anafilaxia sin otros síntomas asociados.

Anafilaxia inducida por ejercicio: seguimiento de 5 casos

M Alcántara Villar, C Navarrete Espinosa, J Valverde Bolívar, CL Cañada Peña, L Palacios Colóm

Complejo Hospitalario Jaén, Jaén

Objetivos/Introducción

La anafilaxia inducida por ejercicio (EIA) es un síndrome poco conocido pero potencialmente grave. Existen muchos casos descritos en la literatura de los últimos 30 años que relacionan cuadros de anafilaxia en personas que practican deporte, desarrollando un cuadro clínico que va desde síntomas menores como prurito o enrojecimiento a otros más graves como la hipotensión y el colapso vascular (anafilaxia). Existe un subgrupo de pacientes en los cuales además existe una hipersensibilidad a alimentos.

Material y métodos

Diseño observacional y descriptivo de una serie de 5 casos que cumplen criterios clínicos de EIA, descrita por Sheffer y Austen, 1980.

Resultados

El 80% son hombres. La edad oscila entre 13 y 33 años, practicantes habituales de deporte. Los deportes implicados son: carrera (40%), fútbol (40%) y baloncesto (10%).

El número de episodios oscila entre 1 y 10. Presentan urticaria el 100% de los casos, también se registraron edema laríngeo (60%), angioedema (60%), síntomas gastrointestinales (40%), hipotensión (40% de los casos), crisis de sibilancias (20%) y conjuntivitis (20%).

En el 60% de los pacientes correlaciona los síntomas con la práctica deportiva y la ingesta de alimento. En el 40% restante existe dificultad para identificar el/los alimento/s relacionado/s. Los alimentos implicados son: frutas (60%), frutos secos (40%), cereales (20%), otros (20%).

Como enfermedad atópica de base aparece la rinitis alérgica y el síndrome de alergia oral (SAO), en el 80% de los casos, coexistiendo ambas en el 60% de los casos.

Conclusión

En todos los pacientes aparece como cofactor claro la ingesta de alimento.

Las pruebas alérgicas (*prick* e IgE específica), contribuyen a identificar los alimentos sospechosos.

No hay antecedente familiar de anafilaxia inducida por ejercicio en los pacientes seleccionados.

SE TERMINÓ DE IMPRIMIR ESTA OBRA EN MADRID
EL DÍA VEINTINUEVE DE SEPTIEMBRE DEL AÑO DOS MIL QUINCE,
FESTIVIDAD DE LOS SANTOS RAFAEL, MIGUEL Y GABRIEL, ARCÁNGELES.

